

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*KEYTRUDA® in Kombination mit Gemcitabin und  
Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal  
fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder  
metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 29.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Gallenblasenkarzinoms .....	19
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms.....	20
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des iCCA .....	20
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des iCCA.....	21
Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des pCCA .....	22
Tabelle 3-6: UICC-Stadieneinteilung des pCCA.....	23
Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des dCCA .....	23
Tabelle 3-8: UICC-Stadieneinteilung des dCCA.....	24
Tabelle 3-9: Typische Merkmale der iCCA-Subtypen .....	24
Tabelle 3-10: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) für Deutschland.....	32
Tabelle 3-11: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) in Deutschland.....	32
Tabelle 3-12: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland .....	33
Tabelle 3-13: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland.....	33
Tabelle 3-14: Durchschnittliche Anteile der zum BC nach vorliegender Definition zugehörigen Tumorentitäten an den vom ZfKD berichteten Maßzahlen; nach Landesregister .....	37
Tabelle 3-15: Inzidenzprognose für das BC im Jahr 2022; basierend auf der Schätzung des RKI.....	38
Tabelle 3-16: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2010-2019 .....	39
Tabelle 3-17: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) in Deutschland in den Jahren 2010-2019 .....	40
Tabelle 3-18: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland in den Jahren 2010-2019 .....	41
Tabelle 3-19: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) in Deutschland in den Jahren 2010-2019.....	42
Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.1) für Deutschland für das Jahr 2023 und die kommenden fünf Jahre .....	43

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) für Deutschland für das Jahr 2023 und die kommenden fünf Jahre .....	44
Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	45
Tabelle 3-23: Relativer Anteil von NEN/NET/NEC bzw. Sarkomen am BC .....	47
Tabelle 3-24: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem BC in Deutschland .....	48
Tabelle 3-25: Literaturangaben für Anteile Patient:innen in fortgeschrittenem Stadium bei BC.....	49
Tabelle 3-26: Anteil der Patient:innen in der GKV .....	50
Tabelle 3-27: Ableitung der Zielpopulation.....	51
Tabelle 3-28: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	52
Tabelle 3-29: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-30: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-31: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-32: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-33: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT .....	68
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	72
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in) .....	74
Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in) .....	76
Tabelle 3-38: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	88
Tabelle 3-39: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	90
Tabelle 3-40: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® .....	92
Tabelle 3-41: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Klassifizierung des biliären Karzinoms .....	14
Abbildung 2: Diagnosealgorithmus von Patient:innen mit einem Verdacht auf ein BC .....	17
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C22) .....	25
Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C23-C24) .....	26
Abbildung 5: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom .....	28
Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) in Deutschland für die Jahre 2017-2018 .....	34
Abbildung 7: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland für die Jahre 2017-2018 .....	35
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
-Amp	vervielfältigt
-Mut	Mutiert
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARID1A	AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1A
ARID1B	AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1B
AST	Aspartataminotransferase
AT	Adenin/Thymin
BAP1	BRCA1-assoziiertes Protein-1
BC	Biliary Cancer (Biliäres Karzinom)
BiIN	Biliäre intraepitheliale Neoplasie
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1
BRCA1/2	Breast Cancer Gene 1/2
BTC	Biliary Tract Cancer (biliäres Karzinom)
CCA	Cholangiocarcinoma (Cholangiokarzinom)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dCCA	Distales Cholangiokarzinom
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB-2	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
ERCP	Endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
EUS-FNA	Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration (Endosonografiegestützte Feinnadelaspirationszytologie)
FDG-PET-CT	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomografie
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft Versus Host Disease
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HSZT	hämatopoetischen Stammzelltransplantationen
i. v.	Intravenös
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
IDH1/2	Isocitratdehydrogenase 1/2
IHC	immunhistochemisch
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IPNB	Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege
IU	International Unit
imARs	Immune-related Adverse Reactions (immunvermittelte Nebenwirkungen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KOF	Körperoberfläche
Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg	Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
M	Metastase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Market Authorisation Holder
MCN	Muzinös-zystische Neoplasien
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MRCP	MRT mit Cholangio-Pankreatikografie
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Mikrosatelliteninstabilität)
MTB	Molekulares-/Tumorboard
MwST	Mehrwertsteuer
N	Lymphknoten
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NEC	Neuroendocrine Carcinoma (neuroendokrine Karzinome)
NEN	Neuroendokrinen Neubildungen
NET	Neuroendokrine Tumoren
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OP	Operation
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation efficacy study
pCCA	Perihiliäres Cholangiokarzinom
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase/catalytic subunit alpha (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand-1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand-2
PS	Performance Status



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
PSURs	Periodic safety update reports
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiografie
RCC	Renal cell carcinoma
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonucleic Acid
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SMAD4	Mothers against decapentaplegic Homolog 4
SmPC	Summary of Product Characteristics
T	Tumor
TAXE-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxischer epidermaler Nekrolyse
TL	Translokation
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TP53	Tumor suppressor gene 53 (Tumorsuppressor-Gen 53)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal (oberen Normwert)
V. a.	Verdacht auf
VOD	Veno-Occlusive Disease
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 11. Dezember 2023 um „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt“ erweitert (1).

Entsprechend der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wie folgt definiert:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom; Erstlinienbehandlung:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der vom G-BA als zVT benannten Therapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

#### Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 25. Oktober 2023 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-219) zur zVT für das Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt“ statt. Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Indikationserweiterung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Präzisierung dieses ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „Pembrolizumab ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt“. Das Anwendungsgebiet umfasst seit Beginn des Verfahrens alle Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie. Die Konkretisierung hat keine Implikationen auf die zu bewertende Population und die zVT. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 23. November 2023 festgehalten (2).

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT und folgt damit den Ausführungen des G-BA.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1) und der finalen Niederschrift vom 23. November 2023 zum G-BA-Beratungsgespräch vom 25. Oktober 2023 (2).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-219. Stand 25. Oktober. 2023.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Definition/Grundlagen des biliären Karzinoms**

Bei biliären Karzinomen (Biliary Cancer, BC) handelt es sich um maligne Erkrankungen der Gallenwege mit epithelalem Ursprung (1). Das BC umfasst neben den Tumoren der Gallenblase (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [International Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD]-10 C23) auch Karzinome der Gallengänge (ICD-10 C22.1 bzw. C24; siehe weiter unten). In der internationalen Nomenklatur werden BC verbreitet auch als Cholangiokarzinome (Cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst; streng genommen umfasst diese Definition aber nur die Gallenwege, nicht die Gallenblase. Histologisch handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome (2-5). Je nach anatomischer Lokalisation des Primärtumors werden intrahepatische (iCCA, ICD-10 C22.1) von extrahepatischen (eCCA, ICD-10 C24) CCA und von Gallenblasenkarzinomen unterschieden. Extrahepatische Tumoren werden weiter aufgeteilt in perihiläre (pCCA, Synonym: Klatskin-Tumor) und distale CCA (dCCA) (siehe Abbildung 1). Diese Unterscheidung ist aufgrund von unterschiedlichen Risikofaktoren, Unterschieden in Bezug auf molekulare und klinische Charakteristika sowie unterschiedlichen Therapieansätzen relevant (1, 6, 7). Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Papillenkarzinome, ICD-10 C24.1) sind eine seltene Entitätsfamilie und werden als Subgruppe der Tumoren des Duodenums und der Ampulla geführt. Abzugrenzen sind diese Tumoren von duodenalen Karzinomen, distalen Gallengangkarzinomen und Pankreaskarzinomen, die die Papillenregion miterfassen. Die Abgrenzung ist bisweilen unscharf und wird dann über das punctum maximum der Tumormanifestation festgelegt (6). Aufgrund der im Vergleich zu den Tumoren der Gallenblase und der Gallengänge besseren Prognose und unterschiedlichen Therapieverfahren (6) werden Karzinome der Ampulla Vateri im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mit erfasst.

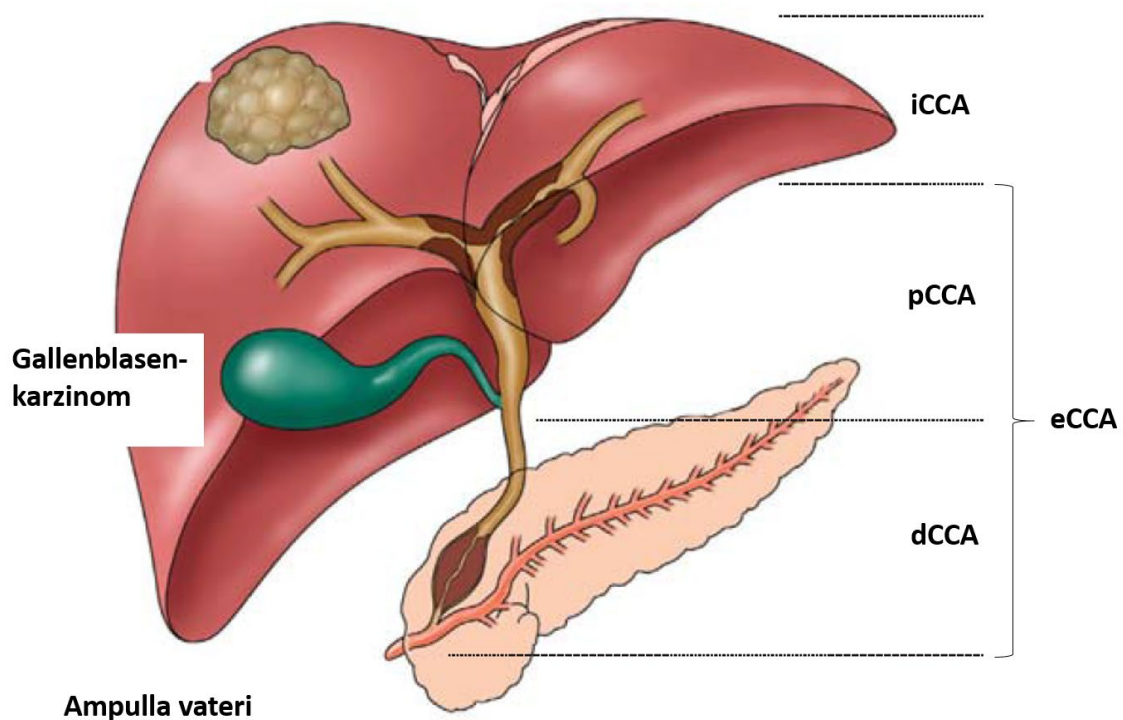


Abbildung 1: Vereinfachte anatomische Klassifizierung des biliären Karzinoms  
 dCCA: distales Cholangiokarzinom; eCCA: extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom  
 Quellen: modifiziert nach (3, 7-9)

Im Jahr 2018 erkrankten laut Robert Koch-Institut (RKI) etwa 5.080 Menschen an einem eCCA (etwa 73 %) oder einem Gallenblasenkarzinom (etwa 27 %). Hinzu kamen etwa 2.500 Patient:innen mit einem iCCA, die aufgrund der ICD-Kodierung als primäre maligne Lebertumoren erfasst werden (ICD-10 C22.1, ca. 26 % aller als Lebertumor diagnostizierter Fälle). Somit liegt die Gesamtinzidenz des BC in Deutschland bei mehr als 7.500 Neuerkrankungen/Jahr (3). Laut aktueller Onkopedia-Leitlinie liegt die Zahl der jährlichen Erkrankungen in Deutschland bei ungefähr 8.000 (6). Der Anteil von Gallengangstumoren außerhalb der Leber (= eCCA) lag bei Männern mit 83 % aller extrahepatischer BC deutlich höher als bei Frauen mit 64 % (3). Jedoch erkrankten Frauen häufiger als Männer an einem Gallenblasenkarzinom (1, 6). Mit einem Anteil von 1,7 % aller Krebsneuerkrankungen (Frauen 1,9 %; Männer 1,6 %) stellen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege eine eher seltene Erkrankung dar (6). Die Inzidenz in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren aufgrund der Zunahme des iCCA angestiegen (1). Das Erkrankungsrisiko steigt zudem mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 77 Jahren (Frauen) bzw. 74 Jahren (Männer) (3). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten in einem Alter über 85 Jahren auf (3).

Die Inzidenz der verschiedenen anatomischen Tumorlokalisationen variiert weltweit erheblich; vermutlich aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen von Risikofaktoren (1). In Südostasien z. B.

ist die CCA-Inzidenz höher als in anderen Ländern. Ein wichtiger Risikofaktor dort sind parasitäre Infektionen mit Leberegelern wie *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis*, die zu chronischen Cholangitiden führen, welche wiederum das Risiko, ein CCA zu erleiden, signifikant erhöhen (1).

Hinsichtlich der altersstandardisierten Erkrankungsraten unterscheiden sich die drei Entitäten (iCCA, eCCA und Gallenblasenkarzinom). Es zeigen sich steigende Raten bei den intrahepatischen Gallengängen (ICD-10 C22.1), sinkende Raten bei Gallenblasenkarzinomen (ICD-10 C23) und ein konstanter Verlauf bei den extrahepatischen Gallengängen (ICD-10 C24) (6, 10). Bei den iCCA und den eCCA kann sowohl für Frauen als auch für Männer ein konstanter Verlauf der altersstandardisierten Mortalitätsraten beobachtet werden. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten der Gallenblasenkarzinome hingegen sinken deutlich (6).

Die Prognose der BC ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patient:innen im bereits fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium erfolgt (11-14) (vgl. auch Abschnitt 3.2.4). Bei Karzinomen der Gallenblase und Gallenwege beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur 17 % bei Frauen und 20 % bei Männern. Insbesondere in späten Stadien ist diese niedrig. Während die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I noch 71 % (Frauen) bzw. 67 % (Männer) beträgt, liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV der Erkrankung nur noch bei lediglich 3 % für Frauen und 5 % für Männer (3).

### **Ursachen/Ätiologie/Pathogenese**

Biliäre Karzinome sind eine heterogene Gruppe epithelialer Neoplasien, die meistens eine cholangiozytentypische Differenzierung aufweisen (1). Ihre Pathogenese ist komplex, auch abhängig von der jeweiligen Lokalisation. Beteiligt an Karzinogenese, Wachstum und Metastasierung sind extrazelluläre Faktoren wie proinflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren, infektiöse Agentien oder Gallensäure sowie genetische Aberrationen mit Deregulation der intrazellulären Signalübertragungswege (6). Als Vorläuferläsion gelten biliäre intraepitheliale Neoplasien, die in eine low-grade und eine high-grade (= mit hohem Progressionsrisiko) Kategorie unterschieden werden (6, 15). Auftretende genetische Veränderungen unterscheiden sich innerhalb der anatomischen Lokalisation, so kommen beispielsweise in iCCA häufig Mutationen in den Genen Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR), Isocitratdehydrogenase 1/2 (IDH1/2) und Breast Cancer Gene (BRCA)1-assoziiertes Protein-1 (BAP1) vor. Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), Tumorsuppressor-Gen 53 (Tumor suppressor gene 53, TP53) und Mothers against decapentaplegic Homolog 4 (SMAD4)-Mutationen sind hingegen häufiger in eCCA anzutreffen und Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2), Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) und katalytische Untereinheit Alpha der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3kinase/catalytic subunit alpha, PIK3CA)-Mutationen in Gallenblasenkarzinomen (6, 16-18).



In epidemiologischen Studien wird beschrieben, dass zudem mehrere Risikofaktoren zur Entstehung eines BC führen können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines iCCA oder eCCA sind u. a. Adipositas, Alkoholabusus, Choledochus-Zysten, Cholelithiasis, chronisch bakterielle Cholangitis, Diabetes mellitus, Leberzirrhose und eine chronische Hepatitis B oder C-Virusinfektion. Für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind folgende Risikofaktoren bekannt: Cholelithiasis, Adipositas, höheres Alter, Gallenblasenpolypen, chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis, Porzellangallenblase und Diabetes mellitus. Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) ist vor allem in westlichen Ländern ein relevanter Risikofaktor sowohl für iCCA und eCCA als auch für Gallenblasenkarzinome (1, 11, 19, 20).

### **Klinische Symptome des biliären Karzinoms**

Patient:innen mit einem BC im frühen Stadium zeigen meist keine Symptomatik. Die Diagnose erfolgt oftmals nur als Zufallsbefund (1, 6-8, 15).

In lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadien treten u. a. folgende tumorbedingte Symptome auf: Ikterus, Cholangitis, Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz, Oberbauchschmerzen (häufig rechtsseitig), tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch (Courvoisier Zeichen), Gewichtsverlust, Asthenie, Fatigue und Aszites (6, 8, 15).

### **Diagnose des biliären Karzinoms**

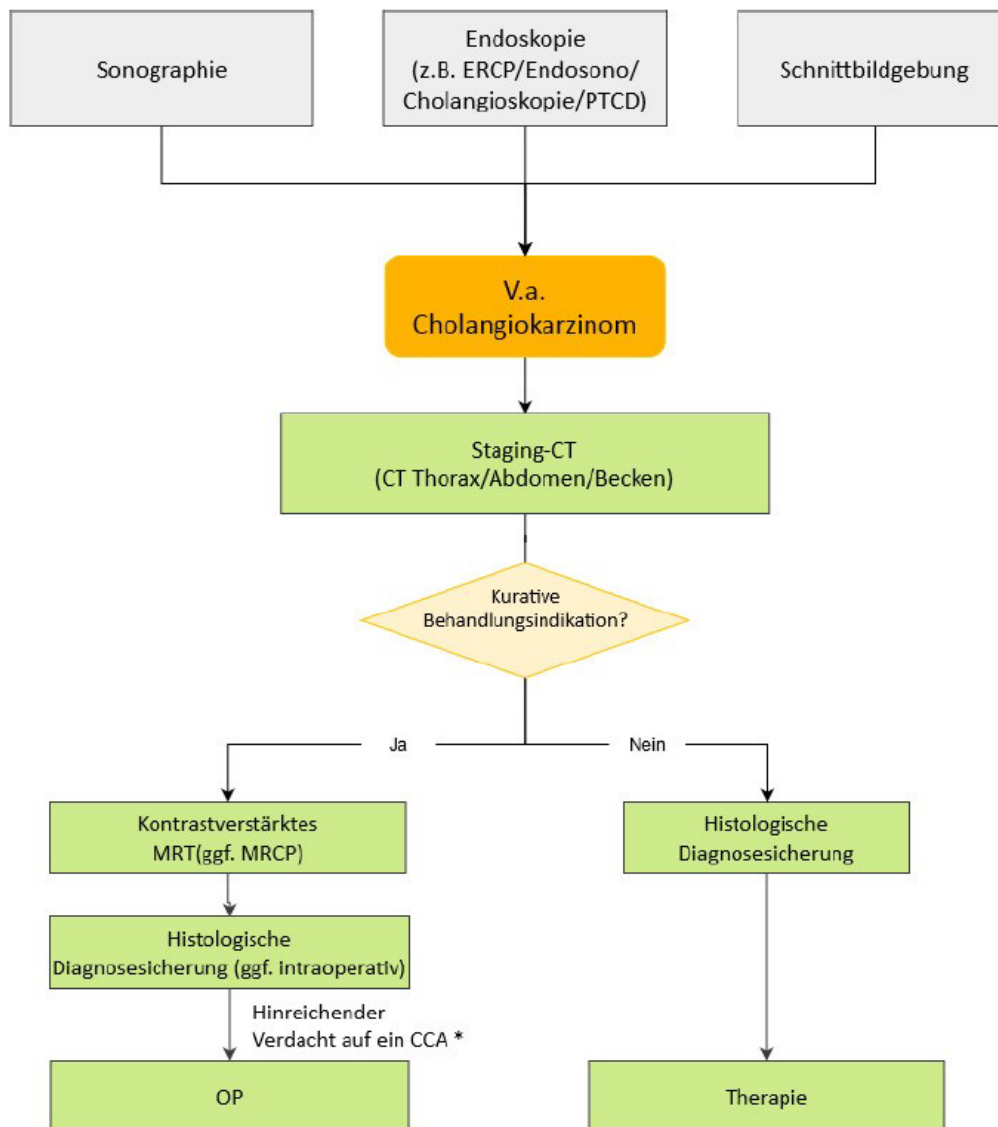
Bei Verdacht auf das Vorliegen eines BC erfolgt zur initialen Einschätzung neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung eine kontrastverstärkte bildgebende Diagnostik, gefolgt von histologischen Analysen (Abbildung 2).

Die abdominelle Sonografie wird meist initial u. a. zur Abklärung erhöhter Leberwerte eingesetzt. Mittels der kontrastverstärkten Computertomografie (CT) können neben der Morphologie auch der Grad der biliären Obstruktion, der Kapselretraktion oder der hepatischen Atrophie erkannt werden. Jedoch ist die kontrastverstärkte CT nur begrenzt in der Lage, die Ausbreitung des Tumors entlang der Gallengänge zu erkennen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) bietet hier einen überlegenen Vorteil durch ihren Weichteilkontrast und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose und das Staging des BC. Die MRT mit Cholangio-Pankreatikografie (MRT/MRCP) ist dabei sehr hilfreich, um das Gallengangsystem und die Gefäßstrukturen auf nichtinvasivem Weg zu visualisieren und dadurch die anatomische Ausdehnung des Tumors genauer zu bestimmen (1, 6, 7).

Eine invasive Diagnostik mittels endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) sowie Zangen- und Bürstenzytologie oder endosonografiegestützter Feinnadelaspirationszytologie (Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration, EUS-FNA) dient neben der Bildgebung auch der Entnahme von Gewebeproben (Biopsie). Alternativ zur ERCP kann die perkutane transhepatische Cholangiografie (PTCD) eingesetzt werden (1, 6, 7).

Anhand der entnommenen Gewebeproben werden histologische und ggf. zytologische Analysen vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie durchgeführt. Zudem weisen BC

potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten (1, 6, 7).



Legende :

\* Ggf. FDG-PET-CT bei V.a. extrahepatischen Befall

Abbildung 2: Diagnosealgorithmus von Patient:innen mit einem Verdacht auf ein BC

CCA: Cholangiokarzinom; CT: Computertomografie; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie; FDG-PET-CT: <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissions-Computertomografie; MRCP: Magnetresonanztomografie; MRT: Magnetresonanztomografie; OP: Operation; PTCD: perkutane transhepatische Cholangiografie; V. a.: Verdacht auf

Quelle: (1)

### Stadieneinteilung des biliären Karzinoms

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome“ sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Guideline werden

Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatische, perihiläre, distale Gallenwege; Gallenblase) typisiert (1, 7). Das pathohistologische Staging eines BC erfolgt gemäß der geltenden Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM-)Klassifikation (derzeit 8. Auflage), wobei für alle vier anatomischen Lokalisationen eigene TNM-Klassifikationen existieren (21-24). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) (1). Tabelle 3-1, Tabelle 3-3, Tabelle 3-5 und Tabelle 3-7 zeigen die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation für die verschiedenen Lokalisationen. Tabelle 3-2, Tabelle 3-4, Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8 zeigen die UICC-Stadieneinteilung der verschiedenen Lokalisationen in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status.

Zudem soll, insbesondere beim iCCA, eine histologische Differenzierung nach verschiedenen Subtypen gemäß der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) erfolgen (1, 25). Auf dieser Basis wird beim iCCA zwischen „small duct“- und „large duct“-Typ unterschieden. Beide Tumortypen sind ätiologisch, molekular, histologisch, bildgebend und klinisch in ihrer typischen Ausprägung verschieden, so dass ihre Unterscheidung von prognostischer und zunehmend auch therapeutischer Bedeutung ist (Tabelle 3-9) (1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Gallenblasenkarzinoms

<b>Klassifikation</b>	<b>Beschreibung</b>
<b><i>T-Klassifikation</i></b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Schleimhaut oder muskuläre Wandschicht
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z. B. Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge
T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen
<b><i>N-Klassifikation</i></b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<b><i>M-Klassifikation</i></b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: (21)	

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	N0, N1	M0
IVB	Jedes T Jedes T	N2 Jedes N	M0 M1

M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control  
Quelle: (21)

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des iCCA

Klassifikation	Beschreibung
<b><i>T-Klassifikation</i></b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intraduktales Tumor)
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
<b><i>N-Klassifikation</i></b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b><i>M-Klassifikation</i></b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor  
Quelle: (23)

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des iCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4 Jedes T	N0 N1	M0 M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (23)			

Tabelle 3-5: TNM-Klassifikation des pCCA

<b>Klassifikation</b>	<b>Beschreibung</b>
<b><i>T-Klassifikation</i></b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der Vena portae oder Arteria hepatica
<b><i>N-Klassifikation</i></b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<b><i>M-Klassifikation</i></b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom; T: Tumor Quelle: (24)	

Tabelle 3-6: UICC-Stadieneinteilung des pCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Jedes T	N1	M0
IVA	Jedes T	N2	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

M: Metastase; N: Lymphknoten; pCCA: perihiläres Cholangiokarzinom; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control  
Quelle: (24)

Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des dCCA

Klassifikation	Beschreibung
<b>T-Klassifikation</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs bis weniger als 5 mm
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 5 mm aber nicht mehr als 12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, Ateria mesenterica superior und/oder Arteria hepatica communis
<b>N-Klassifikation</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M-Klassifikation</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

dCCA: distales Cholangiokarzinom; M: Metastase; mm: Millimeter; N: Lymphknoten; T: Tumor  
Quelle: (22)



Tabelle 3-8: UICC-Stadieneinteilung des dCCA

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	
IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
IIIB	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

dCCA: distales Cholangiokarzinom; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control  
Quelle: (22)

Tabelle 3-9: Typische Merkmale der iCCA-Subtypen

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
<b>Prädisponierende Erkrankungen</b>	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (C. sinensis, O. viverrini), Konkremente
<b>Prämaligene Läsionen</b>	Unbekannt	BilIN, IPNB, MCN
<b>Makroskopie</b>	Primär knotenbildend („mass forming“)	Primärperiduktalinfiltrierend
<b>Histologie</b>	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
<b>Molekulare Veränderungen</b>	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS, ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
<b>Systemtherapeutische Zielstrukturen</b>	Ergiebig; vor allem IDH1/2-Mut; FGFR2-TLs, andere TLs (inkl. NTRK), BRAF-Mut; MSI-H	Weniger; BRCA1/2-Mut; HER2-Amp; MSI-H

-Amp: -vervielfältigt; ARID1A: AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1A; ARID1B: AT-reiches interaktive Domänen enthaltendes Protein 1B; AT: Adenin/Thymin; BAP1: BRCA1-assoziiertes Protein-1; BilIN: Biliäre intraepitheliale Neoplasie; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1; BRCA1/2: Breast Cancer Gene 1/2; CCA: Cholangiokarzinom; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; IDH1/2: Isocitratdehydrogenase 1/2; IPNB: Intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; MCN: Muzinös-zystische Neoplasien; MSI-H: Microsatellite Instability-High (Mikrosatelliteninstabilität); -Mut: -mutiert; NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PSC: primäre sklerosierende Cholangitis; SMAD4: Mothers against decapentaplegic Homolog 4; TL: Translokation  
Quelle: (1)

### Krankheitsverlauf und Prognose des biliären Karzinoms

Die Prognose des BC ist insgesamt gesehen ungünstig. Das Stadium des Tumors sowie die anatomische Lokalisation zum Zeitpunkt der Diagnose stellen wichtige prognostische Faktoren dar und beeinflussen maßgeblich die Therapieentscheidung (1, 6). Aufgrund des asymptomatischen Verlaufs erfolgt bei 30-40 % der Patient:innen die Diagnose in einem frühen Stadium (3, 14, 26). Hingegen erfolgt bei ca. 60-70 % der Patient:innen eine Diagnose im fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium (11-14). Fortgeschrittene bzw. metastasierende Tumoren sind im Gegensatz zu Tumoren, die im Frühstadium erkannt werden, mit einer schlechteren Prognosen assoziiert (3). Abbildung 3 und Abbildung 4 veranschaulichen dies anhand der relativen, d. h. der krankheitsspezifischen, 5-Jahres-Überlebensrate. So weisen Patient:innen mit einem metastasierenden BC (Stadium IV), mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 1 % (Männer) bzw. 3 % (Frauen) für ICD-10 C22 (inklusive C22.1) und 3 % (Männer) bzw. 5 % (Frauen) für ICD-10 C23-C24, die ungünstigste Prognose auf (3).

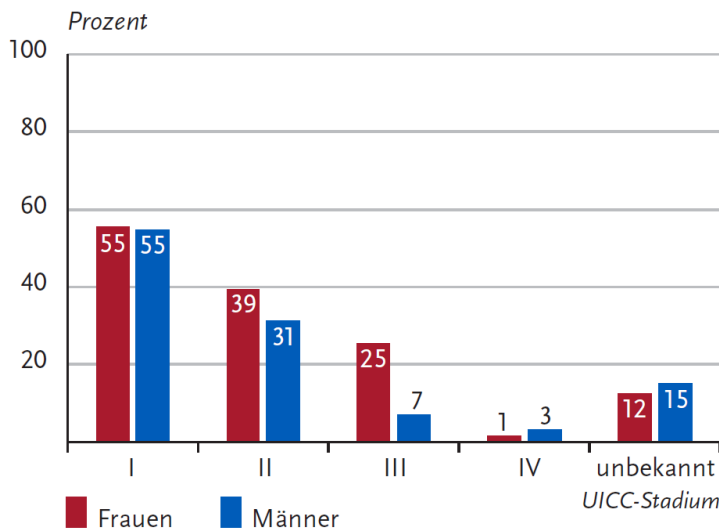


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C22)

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (3)

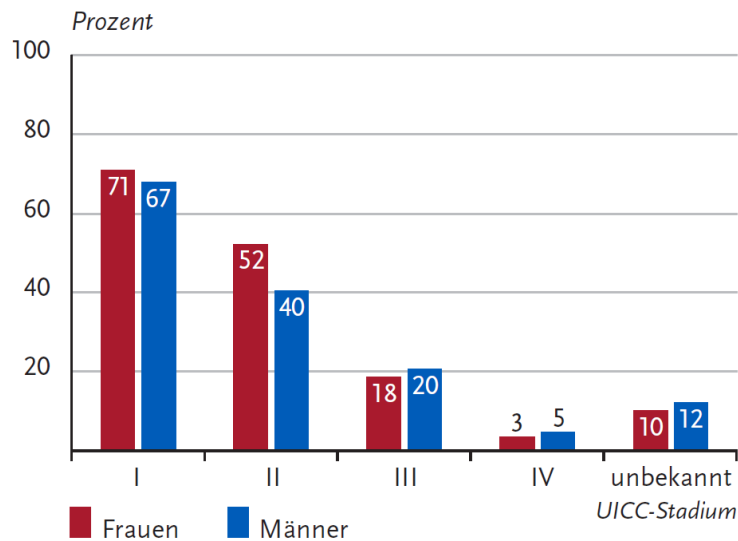


Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für die Diagnosejahre 2017-2018 (ICD-10 C23-C24)

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; UICC: Union for International Cancer Control

Quelle: (3)

Die Therapie des BC richtet sich hauptsächlich nach dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patient:innen im UICC-Stadium III werden mit kurativer Intention behandelt, wobei die Resektion des Tumors (R0-Resektion) die Hauptbehandlungsmodalität darstellt (1, 6). Ist eine Resektion nicht oder nur teilweise möglich, kann eine Chemotherapie erfolgen, um den Tumor in einen operablen Zustand zu überführen (Konversionstherapie) (1, 6).

Im inoperablen lokal fortgeschrittenen sowie im metastasierten Stadium der Erkrankung, das auch dem Stadium entspricht, in dem sich die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden, soll eine palliative Behandlung angeboten werden, soweit die Patient:innen einen adäquaten Allgemeinzustand vorweisen (1). Kriterien, die bei der Indikationsstellung zur systemischen Therapie berücksichtigt werden sollen, sind der Allgemeinzustand der Patient:innen, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata (6). In der Erstlinie kam über 10 Jahre lang standardmäßig eine systemische Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zum Einsatz (6, 7, 27, 28). Seit kurzem wird Durvalumab, ein Programmed Cell Death-Ligand-1 (PD-L1)-Inhibitor, in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, sowohl in Deutschland als auch in Europa empfohlen (1, 7). Eignen sich Patient:innen nicht für eine solche Therapie, wird weiterhin die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin empfohlen (1). Bei Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus  $\geq 2$ ) kann auch eine Gemcitabin-Monotherapie und bei eingeschränkter Nierenfunktion Oxaliplatin anstelle von Cisplatin in Erwägung gezogen werden (1, 6, 7). Nach Versagen der Erstlinientherapie und adäquatem Allgemeinzustand soll den Patient:innen eine Folgetherapie

angeboten werden. Patient:innen mit einem ECOG-Leistungsstatus 0-1 sollten zudem einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard vorgestellt werden. Auch sollte bei diesen Patient:innen eine molekulare Charakterisierung des Tumors durchgeführt werden (1). Weisen Tumoren der von einem BC betroffenen Patient:innen eine FGFR2-Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement auf, soll nach Versagen von mindestens einer Systemtherapie zu einer Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib geraten werden (1). Auch die ESMO-Leitlinie empfiehlt nach Versagen von mindestens einer vorherigen Therapielinie eine Behandlung mit einem FGFR-Inhibitor (Pemigatinib, Infigratinib oder Futibatinib) für Patient:innen mit FGFR-Fusionen (7). Eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib wird in Deutschland in der Zweitlinie für Patient:innen mit einer IDH1 R132-Mutation empfohlen (Empfehlungsgrad A) (1). Auch in der ESMO-Leitlinie wird diese Therapie bei Patient:innen mit IDH1-Mutationen und CCA nach Versagen der Erstlinientherapie empfohlen (7). Zudem kann eine Therapie mit Dabrafenib-Trametinib (bei Vorliegen einer v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1 [BRAF]<sup>V600E</sup>-Mutation) bei Versagen von mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie in Frage kommen (7). Progredieren Immuntherapie-naive Patient:innen während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie und weisen zudem eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR) auf, so soll diesen eine Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab angeraten werden (1). Für Patient:innen, die auf eine vorherige Behandlung einen Fortschritt der Erkrankung verzeichnen oder diese nicht vertragen haben, kann Pembrolizumab (bei Vorliegen von MSI-H/dMMR), Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Inhibitoren (bei Vorliegen einer NTRK-Fusion), ein PARP-Inhibitor (bei Vorliegen einer BRCA1/2- oder PALB2-Mutation) oder eine HER2-gerichtete Therapie (Trastuzumab-Pertuzumab) verabreicht werden (7). Gemäß S3-Leitlinie kann zudem eine Therapie mit 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) (ECOG-Leistungsstatus 0-1) oder Irinotecan empfohlen werden (1). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt neben einer Therapie mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU), eine Monotherapie aus 5-FU/Capecitabin oder Irinotecan sowie eine Kombinationstherapie (5-FU + Irinotecan, Capecitabin + Irinotecan, Capecitabin + Oxaliplatin) (6). In der ESMO-Leitlinie wird ebenfalls eine FOLFOX-Therapie oder alternativ eine Therapie mit 5-FU (± Irinotecan) in der Zweitlinie empfohlen (7). Abbildung 5 stellt den in der S3-Leitlinie empfohlenen sequenziellen Therapiealgorithmus dar.

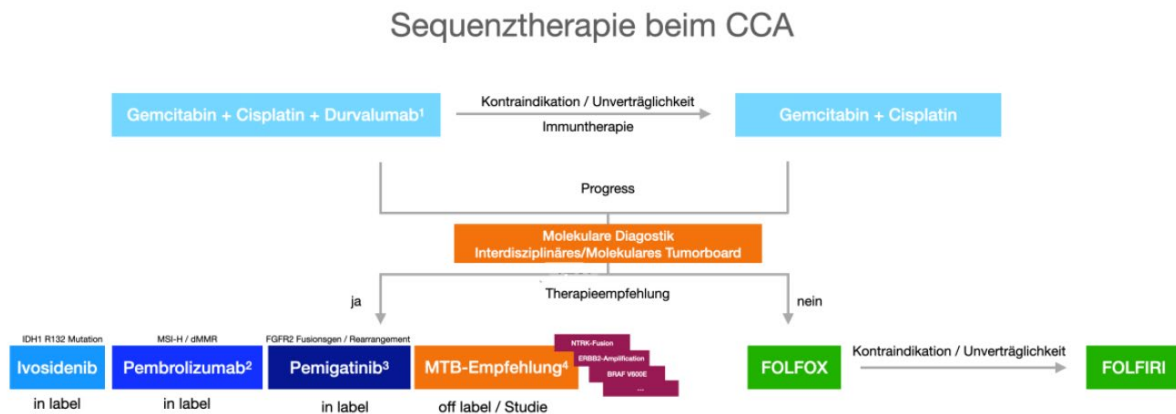


Abbildung 5: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

<sup>1</sup>Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Erstlinientherapie

<sup>2</sup>Immuntherapie-naive Patient:innen ohne Durvalumab in der Erstlinie und Tumore mit MSI-H/dMMR

<sup>3</sup>Futibatinib wurde vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA ebenfalls für die Zulassung in dieser Indikation empfohlen (Stand 04/2023)

<sup>4</sup>Nach Vorstellung in einem interdisziplinären Molekularen-/Tumorboard

5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1; CCA: Cholangiokarzinom;

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ErbB-2: v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFIRI: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan;

FOLFOX: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin; IDH1: Isocitratdehydrogenase 1; MSI-H: Mikrosatellite Instability-High

(Mikrosatelliteninstabilität); MTB: Molekulares-/Tumorboard; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

Quelle: (1)

## Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinom. Es besteht für diese Patient:innen keine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung, da weder eine primäre noch eine sekundäre Resektabilität vorliegt (29).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Prognose beim biliären Karzinom ist ungünstig, da die Diagnosestellung bei ca. 60-70 % der Patient:innen im bereits fortgeschrittenen (inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden) Stadium erfolgt (13, 14, 26). Frühe Stadien biliärer Karzinome werden meist im Rahmen von Routineeingriffen und -untersuchungen zufällig festgestellt (30, 31). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei bösartigen Tumoren der Gallenblase und Gallenwege

sind mit 17 % für Frauen und 20 % für Männer niedrig (3). Bei dieser Krebsart handelt es sich zudem um eine der aggressivsten sowie therapieresistentesten Krebsarten (32).

### **Aktuelle Therapieoptionen**

Die einzige bekannte Möglichkeit einer *kurativen* Behandlung des BC besteht in einer radikalen chirurgischen Entfernung des gesamten Tumorgewebes (R0-Resektion). Diese Feststellung gilt unabhängig davon, welche der verschiedenen unter dem Oberbegriff zusammengefassten Erkrankungen vorliegt. Zusätzlich wird nach einer Resektion eine adjuvante Therapie mit Capecitabin empfohlen, die jedoch nur als Off-Label-Behandlung möglich ist, da es bisher über keine Zulassung für die Behandlung von BC verfügt (1, 33). Ist eine Resektion nicht oder nur teilweise möglich, empfehlen die relevanten nationalen und internationalen Leitlinien mit großem Konsens zu prüfen, ob der Tumor durch den Einsatz einer Chemotherapie sekundär in einen operablen Zustand überführt werden kann (Konversionstherapie) (1, 6, 7). Ist nach diesen Kriterien eine kurative Behandlung nicht (oder nicht mehr) möglich, ist der Übergang in die palliative Behandlungsphase vollzogen (1). Da ein Großteil der Erkrankungen (60-70 %; vgl. Abschnitt 3.2.1) bereits in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (13, 14, 26) und das Rezidivrisiko auch bei primär operablen BC mit 40-80 % sehr hoch liegt, betrifft dies die Mehrzahl der Patient:innen (1). Zudem kann bei weniger als 40 % der Betroffenen eine R0-Resektion durchgeführt werden (31).

In der Palliativsituation liegt der Therapiefokus neben der Verbesserung der Prognose im Sinne eines möglichst langen Überlebens auf der Lebensqualität der von einer unheilbaren Erkrankung Betroffenen und ihrer Angehörigen. Zum Einsatz kommt hier eine interdisziplinäre, multiprofessionelle Versorgung, die die Patient:innen auf physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Ebene individuell bestmöglich unterstützen soll. Hierzu zählen auch tumorspezifische (antineoplastische) Maßnahmen, mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung (34). Für Patient:innen mit nicht (mehr) operablem oder metastasierendem BC empfehlen die Leitlinien bei adäquatem Allgemeinzustand den Einsatz einer palliativen Systemtherapie, ggf. ergänzt durch lokale und symptomatische Therapiemaßnahmen. Seit 2010 wurde die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin für die Therapie fortgeschrittener BC empfohlen (4, 35). Diese Kombinationschemotherapie wurde als Therapieempfehlung für die Erstlinie, nach übereinstimmender Überzeugung aller relevanten Leitlinien, als Standardtherapie angesehen (6, 7, 27, 28). Die Grundlage hierfür bildete die ABC-02-Studie, in welcher Patient:innen unter der Behandlung mit der Therapiekombination aus Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von fast 4 Monaten erreichten (8,0 Monate vs. 11,6 Monate;  $p < 0,001$ ) (36). Bei Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus  $\geq 2$ ) kann auch eine Gemcitabin-Monotherapie und bei eingeschränkter Nierenfunktion Oxaliplatin anstelle von Cisplatin in Erwägung gezogen werden (1, 6, 7). Seit 2022 steht die neue Therapiekombination aus Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin zur Verfügung, welche bereits in der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie sowie der ESMO-Leitlinie als Empfehlung aufgenommen wurde (1, 7). Die Hinzunahme von Durvalumab zur Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin konnte in der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie TOPAZ-1 eine Verlängerung des

Gesamtüberlebens um 1,3 Monate ( $p = 0,021$ ) im Vergleich zur alleinigen Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin bei Patient:innen mit einem fortgeschrittenen BC zeigen (37). Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt diese neue Kombination den ersten Therapiefortschritt seit Jahren dar. Die Zweifachkombination (Gemcitabin + Cisplatin) und die Dreifachkombination (Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin) sind, neben einer Monotherapie mit Gemcitabin für Patient:innen mit reduziertem Allgemeinzustand sowie Oxaliplatin anstelle von Cisplatin bei eingeschränkter Nierenfunktion, allerdings bisher die einzigen Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin verfügt zwar im vorliegenden Anwendungsgebiet über keine Zulassung, wird aber bisher in der S3-Leitlinie empfohlen. (38-40).

Die Behandlung der BC stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar: Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und die damit einhergehende Verschlechterung des Gesundheitszustands sollte unbedingt vermieden werden. Kommt es nach einer Erstlinientherapie zu einem Versagen der Therapie, steht aktuell für Patient:innen mit einem BC, ungeachtet der zielgerichteten systemischen Therapie, unter anderem eine Behandlung mit FOLFOX zur Verfügung (1, 6). Auch wenn sich durch die Empfehlung einer Behandlung mit FOLFOX in der Zweitlinie, also nach einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer symptomorientierten Therapie gezeigt hat (5,3 Monate vs. 6,2 Monate), so war diese lediglich moderat (5). Zudem konnte in einer Meta-Analyse nur ein moderater Nutzen einer Zweitlinientherapie gezeigt werden, mit einem Gesamtüberleben von 7 Monaten (12). Umso wichtiger ist es, ein Fortschreiten der Erkrankung bereits durch eine effektive Erstlinientherapie so lange wie möglich hinauszuzögern.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab**

Die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin mit dem Programmed Cell Death-1 (PD-1)-Inhibitor Pembrolizumab konnte in der im Modul 4 A dargestellten Studie KEYNOTE 966 eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin allein zeigen. Patient:innen, die Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erhielten, wiesen ein um fast zwei Monate verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf (12,7 Monate vs. 10,9 Monate) (41). Diese Dreifachkombination wurde bereits vor Zulassung in der S3-Leitlinie erläutert (1). Es kann damit gerechnet werden, dass Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der nächsten Aktualisierung der S3-Leitlinie als Therapieempfehlung für die Erstlinientherapie aufgenommen wird. Weitere Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben der Patient:innen weiter verbessern, sind essenziell für betroffene Patient:innen, um die Therapielandschaft im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erweitern. Durch die Hinzunahme der Therapieempfehlung für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinientherapie konnte den Patient:innen bereits eine effektivere Therapie zur Verfügung gestellt werden (1). Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin stellt einen weiteren Therapiefortschritt für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, die von einer der aggressivsten sowie therapieresistentesten Krebsarten betroffen sind (32).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das vorliegende Anwendungsgebiet, BC, umfasst mehrere, durch verschiedene ICD-10-Codes abgebildete Tumorentitäten (siehe auch Abschnitt 3.2.1):

- Intrahepatisches Gallengangskarzinom (iCCA, ICD-10 C22.1),
- Bösartige Neubildung der Gallenblase (ICD-10 C23) und
- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C24); genauer:
  - Extrahepatischer Gallengang (eCCA, Ductus choledochus, Ductus cysticus, Ductus hepaticus, Ductus hepaticus communis; ICD-10 C24.0),
  - Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend bzw. bösartige Neubildung mit Beteiligung sowohl der intra- als auch der extrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C24.8) und
  - Gallenwege, nicht näher bezeichnet (ICD-10 C24.9).

Die ebenfalls unter dem Code ICD-10 C24 geführten Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; ICD-10 C24.1) stellen hingegen eine eigene Entität dar und zählen nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

Den umfassendsten Überblick über epidemiologische Maßzahlen bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (<https://www.krebsdaten.de>). Diese Daten werden daher im Folgenden als Grundlage für die Ermittlung epidemiologischer Maßzahlen im Anwendungsgebiet herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (3). Eine direkte Verwendung der epidemiologischen Maßzahlen aus diesen Quellen ist allerdings nicht möglich, da beide die Zahlen zum ICD-10-Code C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA) nur insgesamt berichten und eine Ableitung der hier relevanten Zahlen für ICD-10 C22.1 (iCCA) daraus nicht möglich ist. Ebenso wenig können aus den in beiden Quellen berichteten Zahlen die Werte ohne ICD-10 C24.1 (Karzinome der Ampulla hepatopancreatica) entnommen werden. In „Krebs in Deutschland“ werden zudem die Zahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) nur gemeinsam berichtet. Die aus



den genannten Quellen verfügbaren epidemiologischen Maßzahlen sind übersichtsweise in den Tabellen Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-13 zusammengefasst.

Tabelle 3-10: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) für Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen*	3.030	6.350	2.820	6.690
Rohe Erkrankungsrate <sup>a, *</sup>	7,2	15,6	6,7	16,3
Altersstandardisierte Erkrankungsrate <sup>a, b, *</sup>	3,8	9,9	3,5	10,3
Medianes Erkrankungsalter*	75	71	75	71
Sterbefälle*	2.697	5.213	2.689	5.301
Rohe Sterberate <sup>a, *</sup>	6,4	12,8	6,4	13,0
Altersstandardisierte Sterberate <sup>a, b, *</sup>	3,1	7,8	3,0	7,7
5-Jahres-Prävalenz**	4.126	9.621	3.996	9.877
Rohe Prävalenzrate <sup>a, ***</sup>	9,8	23,6	9,5	24,1
a: Je 100.000 Einwohner b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976) iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quellen: * (3); ** (42); *** (43)				

Tabelle 3-11: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>a, b</sup>	12 (7-18)	15 (13-20)	9 (4-14)	7 (6-11)
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>b</sup>	14 (8-21)	18 (16-24)	12 (5-21)	11 (9-15)
a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (3)				

Tabelle 3-12: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland

Maßzahl	2017		2018	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen*	2.830	2.480	2.700	2.380
Rohe Erkrankungsrate <sup>a, *</sup>	6,8	6,1	6,4	5,8
Altersstandardisierte Erkrankungsrate <sup>a, b, *</sup>	3,2	3,6	3,0	3,5
Medianes Erkrankungsalter*	77	75	77	74
Sterbefälle*	2.072	1.727	2.017	1.706
Rohe Sterberate <sup>a, *</sup>	4,9	4,2	4,8	4,2
Altersstandardisierte Sterberate <sup>a, b, *</sup>	2,1	2,5	2,1	2,4
5-Jahres-Prävalenz**	4.341	3.986	3.966	3.811
Rohe Prävalenzrate <sup>a, ***</sup>	10,3	9,8	9,4	9,3

a: Je 100.000 Einwohner  
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)  
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quellen: \* (3); \*\* (42); \*\*\* (43)

Tabelle 3-13: Übersicht der Überlebensraten für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland

Überlebensrate	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>a, b</sup>	14 (9-16)	17 (15-19)	11 (7-12)	11 (10-15)
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>b</sup>	17 (11-20)	20 (18-24)	17 (11-20)	17 (15-24)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben  
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)  
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: (3)

Beim Auftreten von Bösartigen Neubildungen der Leber und der iCCA zeigen sich keine markanten altersspezifischen, hingegen aber geschlechtsspezifische Besonderheiten: Männer erkranken in allen Altersklassen deutlich häufiger als Frauen. Bei Frauen tritt die Erkrankung sowohl in der Altersgruppe zwischen 80-84 Jahren als auch im Alter über 85 Jahren, bei Männern in der Altersgruppe zwischen 80-84 Jahren deutlich am häufigsten auf (siehe Abbildung 6) (3).

Abbildung 3.8.2  
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2017–2018  
 je 100.000

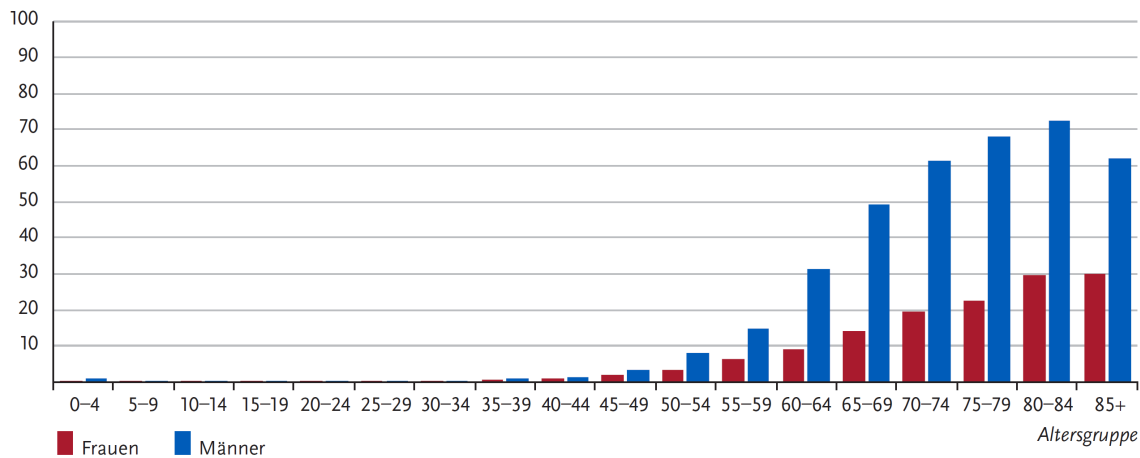


Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

Beim Auftreten von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege zeigen sich hingegen weder markante geschlechts- noch altersspezifische Besonderheiten. Männer erkranken in allen Altersklassen, mit Ausnahme der über 85-Jährigen, etwas häufiger als Frauen. Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter über 85 Jahren auf (siehe Abbildung 7) (3).

Abbildung 3.9.2  
 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C23–C24, Deutschland 2017–2018  
 je 100.000

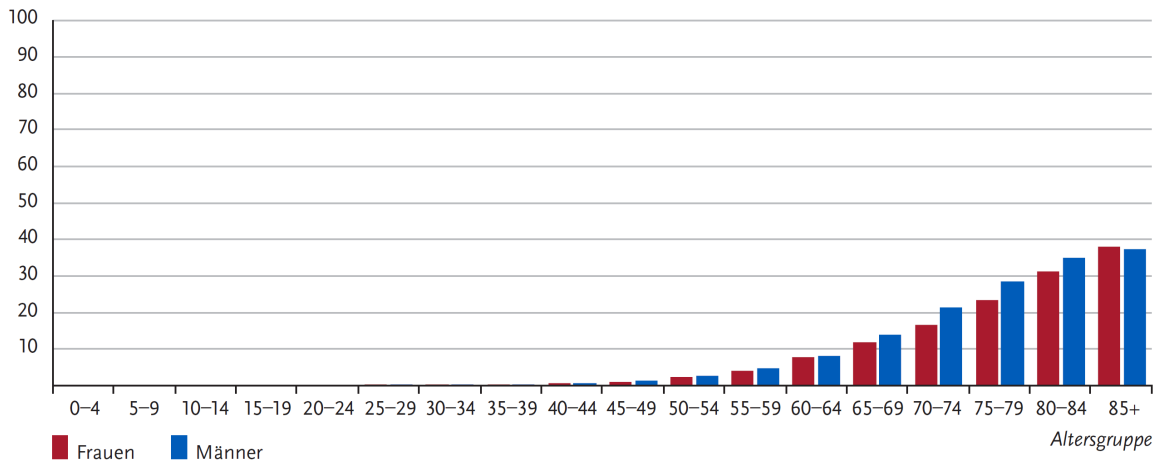


Abbildung 7: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Einwohner) nach Geschlecht für Bösartige Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland für die Jahre 2017-2018

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (3)

### Inzidenz – Datenbasis ZfKD und Krebsregister der Bundesländer

Wie eingangs erwähnt, sind die über RKI und ZfKD verfügbaren Maßzahlen nicht geeignet, um die Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit ausreichender Genauigkeit abzubilden: Das BC nach vorliegender Definition umfasst von ICD-10 C22 lediglich den Subcode ICD-10 C22.1; außerdem müssten aus den Zahlen für ICD-10 C23 & C24 die Werte für ICD-10 C24.1 herausgerechnet werden. Einen Ausweg bieten hier die Krebsregister der Bundesländer: einige davon erfassen die Fallzahlen und Inzidenzraten auch einzeln für alle ICD-Subcodes und stellen diese Daten auch über eine Datenbankabfrage der Öffentlichkeit zur Verfügung. Durch das Heranziehen der Daten mehrerer Landesregister ist es somit möglich, Schätzzahlen für

- den Anteil von iCCA (ICD-10 C22.1) an der Gesamtfallzahl und der Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) sowie
- die Fallzahlen und Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1)

zu ermitteln und diese auf die vom ZfKD für ganz Deutschland berichteten Maßzahlen zu übertragen.

Als Landesregister, die geeignete Maßzahlen berichten und auch über eine Datenbankabfrage der Öffentlichkeit zur Verfügung stellen, wurden die Krebsregister der Bundesländer Bremen,

Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein identifiziert und entsprechende Datenbankabfragen unternommen. Es wurde entschieden, für jedes Register jeweils die letzten zehn Jahre mit einzubeziehen, für die Daten berichtet werden und daraus zunächst für jedes Register einen Zehn-Jahres-Durchschnitt zu berechnen (Ausnahme: das saarländische Krebsregister kodiert die Angaben erst ab dem Jahr 2015 nach ICD-10; aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit der Kodierung nach ICD-9 konnten nur sechs Jahre für die Ermittlung eines Durchschnittswerts herangezogen werden) (44). Tabelle 3-14 gibt einen Überblick über die nach dem beschriebenen Vorgehen ermittelten Schätzwerte<sup>1</sup>.

Der Anteil intrahepatischer Gallengangskarzinome (ICD-10 C22.1) an der Gesamtfallzahl und der Inzidenzrate Bösartiger Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22) beträgt somit zwischen 34,5 % (Untergrenze) und 49,1 % (Obergrenze) bei Frauen und zwischen 17,7 % und 25,1 % bei Männern. Der Anteil Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) beträgt bei Frauen zwischen 72,8 % (Untergrenze) und 85,5 % (Obergrenze) und bei Männern zwischen 76,1 % und 81,0 %, bezogen auf die Gesamtzahlen unter ICD-10 C23-C24.

---

<sup>1</sup> Da Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für die Behandlung erwachsener Patient:innen zugelassen ist, wurden alle nachfolgenden Berechnungen auf die Altersgruppe „20 bis 85+“ eingeschränkt (eine genauere Einschränkung auf  $\geq 18$  Jahre bei der Datenbankabfrage ist weder in den Landeskrebsregistern noch beim ZfKD möglich). Da das BC weit überwiegend im hohen Alter auftritt, wird die dadurch resultierende leichte Unterschätzung der Werte als vernachlässigbar eingestuft.

Tabelle 3-14: Durchschnittliche Anteile der zum BC nach vorliegender Definition zugehörigen Tumorentitäten an den vom ZfKD berichteten Maßzahlen; nach Landesregister

<b>Anteil ICD-10 C22.1 an ICD-10 C22 gesamt (%)</b>			
<b>Landesregister</b>	<b>einbezogener Zeitraum</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Bremen	2011-2020	40,0	17,7
Hamburg	2012-2021	49,1	25,1
Niedersachsen	2011-2020	37,3	18,6
Nordrhein-Westfalen	2010-2019	37,6	19,7
Saarland	2015-2020	34,5	19,2
Schleswig-Holstein	2012-2021	38,2	18,1
<b>Anteil ICD-10 C23 – C24 ohne ICD-10 C24.1 (%)</b>			
<b>Landesregister</b>	<b>einbezogener Zeitraum</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Bremen	2011-2020	72,8	76,1
Hamburg	2012-2021	84,1	81,0
Niedersachsen	2011-2020	83,2	76,9
Nordrhein-Westfalen	2010-2019	82,5	78,0
Saarland	2015-2020	85,5	79,7
Schleswig-Holstein	2012-2021	84,5	77,4
BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: eigene Berechnungen unter Heranziehen der Datenbankabfragen aus den jeweiligen Landesregistern (44)			

Angewandt auf die durch das RKI für das Jahr 2022 prognostizierten Zahlen (3) ergeben sich die in Tabelle 3-15 angegebenen Schätzwerte:

Tabelle 3-15: Inzidenzprognose für das BC im Jahr 2022; basierend auf der Schätzung des RKI

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>Inzidenz ICD-10 C22*</b>	3.100	7.400
<b>Inzidenz ICD-10 C22.1<sup>a, **</sup></b>	1.070-1.522	1.310-1.857
<b>Gesamt</b>	2.380-3.379	
<b>Inzidenz ICD-10 C23–C24*</b>	2.500	2.600
<b>Inzidenz ICD-10 C23–C24 ohne ICD-10 C24.1<sup>a, **</sup></b>	1.820-2.138	1.979-2.106
<b>Gesamt</b>	3.799-4.244	
<b>Summe Inzidenz BC</b>	2.890-3.660	3.289-3.963
<b>Gesamt</b>	6.179-7.623	

a: Die Anteilswerte für ICD-10 C22.1 und ICD-10 C23–C24 ohne ICD-10 C24.1 beziehen sich auf die durchschnittlich berechneten Prozentwerte der Landesregister für Frauen und Männer  
BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; RKI: Robert Koch-Institut  
Quellen: \* (3); \*\* (44)

Für das Jahr 2022 errechnen sich somit geschätzte 2.380-3.379 Neuerkrankungen mit einem iCCA (1.070-1.522 Frauen und 1.310-1.857 Männer) und 3.799-4.244 Neuerkrankungen mit einer Bösartigen Neubildung der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (1.820-2.138 Frauen und 1.979-2.106 Männer). Insgesamt ergibt das 6.179-7.623 Neuerkrankungen eines BC (2.890-3.660 Frauen und 3.289-3.963 Männer).

### Prävalenz – Datenbasis RKI

Die 5-Jahres-Prävalenz für Erkrankungen an einer Bösartigen Neubildung der Leber und der iCCA (ICD-10 C22) lag im Jahr 2018 in Deutschland bei 13.200 (3.900 Frauen und 9.300 Männer) (3). Für Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) lag die 5-Jahres-Prävalenz im gleichen Jahr bei 7.400 (3.600 Frauen und 3.800 Männer) (3). Da die Prävalenz für die weiteren Berechnungen der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht herangezogen wird, wird darauf verzichtet, aus diesen Angaben des RKI analog dazu genauere Schätzzahlen für die Prävalenzen innerhalb des BC zu ermitteln.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2023-2028 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt

vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2023-2028 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für Bösartige Neubildungen der Leber und Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege der letzten zehn verfügbaren Jahre (Tabelle 3-16 und Tabelle 3-18). Die Inzidenzzahlen werden mittels der in Tabelle 3-14 ermittelten Schätzanteile zudem in Schätzwerte für die im BC zusammengefassten Tumorentitäten umgewandelt (Tabelle 3-17 und Tabelle 3-19).

Tabelle 3-16: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Leber (ICD-10 C22) in Deutschland in den Jahren 2010-2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) <sup>a</sup>	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) <sup>a</sup>	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) <sup>b</sup>	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen) <sup>b</sup>
2010	weiblich	2.450	7,2	2.576	6,2
	männlich	5.931	18,4	7.339	18,3
2011	weiblich	2.552	7,5	2.917	7,0
	männlich	6.060	19,2	7.650	19,0
2012	weiblich	2.604	7,7	3.040	7,4
	männlich	6.211	19,6	7.911	20,1
2013	weiblich	2.577	7,6	3.318	8,1
	männlich	6.323	19,8	8.204	20,7
2014	weiblich	2.758	8,1	3.657	8,8
	männlich	6.676	20,8	8.702	21,8
2015	weiblich	2.862	8,3	3.839	9,2
	männlich	6.464	19,9	9.123	22,5
2016	weiblich	2.851	8,3	3.886	9,3
	männlich	6.828	20,8	9.534	23,4
2017	weiblich	2.938	8,5	4.126	9,8
	männlich	6.328	19,2	9.621	23,6
2018	weiblich	2.819	8,1	3.996	9,5
	männlich	6.822	20,7	9.877	24,1
2019	weiblich	2.938	8,5	4.099	9,7
	männlich	6.491	19,6	9.499	23,1

a: Altersgruppen: 20-85+  
b: Altersgruppen: 0-75+  
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quellen: (42, 43, 45, 46)



Tabelle 3-17: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) in Deutschland in den Jahren 2010-2019

<b>Jahr</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze</b>	<b>Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze</b>	<b>Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze</b>	<b>Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze</b>
<b>2010</b>	weiblich	845	1.203	2,5	3,5
	männlich	1.050	1.489	3,3	4,6
<b>2011</b>	weiblich	880	1.253	2,6	3,7
	männlich	1.073	1.521	3,4	4,8
<b>2012</b>	weiblich	898	1.279	2,7	3,8
	männlich	1.099	1.559	3,5	4,9
<b>2013</b>	weiblich	889	1.265	2,6	3,7
	männlich	1.119	1.587	3,5	5,0
<b>2014</b>	weiblich	952	1.354	2,8	4,0
	männlich	1.182	1.676	3,7	5,2
<b>2015</b>	weiblich	987	1.405	2,9	4,1
	männlich	1.144	1.622	3,5	5,0
<b>2016</b>	weiblich	984	1.400	2,9	4,1
	männlich	1.209	1.714	3,7	5,2
<b>2017</b>	weiblich	1.014	1.443	2,9	4,2
	männlich	1.120	1.588	3,4	4,8
<b>2018</b>	weiblich	973	1.384	2,8	4,0
	männlich	1.207	1.712	3,7	5,2
<b>2019</b>	weiblich	1.014	1.443	2,9	4,2
	männlich	1.149	1.629	3,5	4,9

iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: (44)

Tabelle 3-18: Inzidenz und Prävalenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) in Deutschland in den Jahren 2010-2019

<b>Jahr</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Inzidenz (Fallzahl)<sup>a</sup></b>	<b>Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen)<sup>a</sup></b>	<b>5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)<sup>b</sup></b>	<b>5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)<sup>b</sup></b>
<b>2010</b>	weiblich	2.986	8,7	3.907	9,4
	männlich	2.217	6,9	3.630	9,0
<b>2011</b>	weiblich	3.159	9,3	4.133	9,9
	männlich	2.452	7,8	3.755	9,3
<b>2012</b>	weiblich	2.848	8,4	4.131	10,0
	männlich	2.281	7,2	3.764	9,6
<b>2013</b>	weiblich	2.962	8,7	4.304	10,4
	männlich	2.512	7,9	3.880	9,8
<b>2014</b>	weiblich	2.948	8,6	4.401	10,6
	männlich	2.375	7,4	3.927	9,9
<b>2015</b>	weiblich	2.875	8,4	4.427	10,6
	männlich	2.556	7,9	4.088	10,1
<b>2016</b>	weiblich	2.807	8,2	4.354	10,4
	männlich	2.462	7,5	4.102	10,1
<b>2017</b>	weiblich	2.877	8,3	4.341	10,3
	männlich	2.486	7,6	3.986	9,8
<b>2018</b>	weiblich	2.646	7,6	3.966	9,4
	männlich	2.403	7,3	3.811	9,3
<b>2019</b>	weiblich	2.590	7,5	3.765	8,9
	männlich	2.519	7,6	3.829	9,3

a: Altersgruppen: 20-85+  
b: Altersgruppen: 0-75+  
ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quellen: (42, 43, 45, 46)

Tabelle 3-19: Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) in Deutschland in den Jahren 2010-2019

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2010	weiblich	2.174	2.553	6,3	7,4
	männlich	1.687	1.796	5,3	5,6
2011	weiblich	2.300	2.701	6,8	8,0
	männlich	1.866	1.986	5,9	6,3
2012	weiblich	2.073	2.435	6,1	7,2
	männlich	1.736	1.848	5,5	5,8
2013	weiblich	2.156	2.533	6,3	7,4
	männlich	1.912	2.035	6,0	6,4
2014	weiblich	2.146	2.521	6,3	7,4
	männlich	1.807	1.924	5,6	6,0
2015	weiblich	2.093	2.458	6,1	7,2
	männlich	1.947	2.073	6,0	6,4
2016	weiblich	2.043	2.400	6,0	7,0
	männlich	1.874	1.994	5,7	6,1
2017	weiblich	2.094	2.460	6,0	7,1
	männlich	1.892	2.014	5,8	6,2
2018	weiblich	1.926	2.262	5,5	6,5
	männlich	1.829	1.946	5,6	5,9
2019	weiblich	1.886	2.214	5,5	6,4
	männlich	1.917	2.040	5,8	6,2

ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
Quelle: (44)

### Veränderung der Inzidenz

Die Inzidenz Bösartiger Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) ist in Deutschland in den Jahren 2010-2019 sowohl bei Frauen als auch bei Männern leicht angestiegen (siehe Tabelle 3-17). Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2023-2028 wird bei beiden Geschlechtern somit von einer zunehmenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2020-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2023-2028 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2010-2019. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Untergrenze):  $y = 0,0424x + 2,5267$ ;  $R^2 = 0,7279$

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Obergrenze):  $y = 0,0709x + 3,54$ ;  $R^2 = 0,7962$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Untergrenze):  $y = 0,023x + 3,3933$ ;  $R^2 = 0,2486$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Obergrenze):  $y = 0,0327x + 4,78$ ;  $R^2 = 0,2428$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2023-2028) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2023 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 2.336-3.340 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (Frauen: 1.097-1.594; Männer: 1.239-1.746; siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der intrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C22.1) für Deutschland für das Jahr 2023 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene $\geq 20$ Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 <sup>a</sup> )	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2023	weiblich	35.159	1.097	1.594	3,1	4,5
	männlich	33.336	1.239	1.746	3,7	5,2
2024	weiblich	35.196	1.113	1.620	3,2	4,6
	männlich	33.353	1.247	1.758	3,7	5,3
2025	weiblich	35.223	1.129	1.646	3,2	4,7
	männlich	33.365	1.255	1.769	3,8	5,3
2026	weiblich	35.241	1.144	1.672	3,2	4,7
	männlich	33.374	1.263	1.781	3,8	5,3
2027	weiblich	35.261	1.160	1.698	3,3	4,8
	männlich	33.386	1.271	1.792	3,8	5,4
2028	weiblich	35.279	1.176	1.724	3,3	4,9
	männlich	33.395	1.279	1.804	3,8	5,4

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 293.000  
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
 Quellen: (44, 47)

Die Inzidenz Bösartiger Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) ist in Deutschland in den Jahren 2010-2019 bei Frauen leicht gesunken, bei Männern hingegen leicht angestiegen (siehe Tabelle 3-19). Für die Schätzung der

Inzidenzraten in den Jahren 2023-2028 wird somit bei Frauen von einer abnehmenden, bei Männern von einer ansteigenden Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2020-2022 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2023-2028 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2010-2019. Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Untergrenze):  $y = -0,1085x + 6,6867$ ;  $R^2 = 0,7197$

Rohe Inzidenzrate für Frauen (Obergrenze):  $y = -0,1297x + 7,8733$ ;  $R^2 = 0,7213$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Untergrenze):  $y = 0,0206x + 5,6067$ ;  $R^2 = 0,0768$

Rohe Inzidenzrate für Männer (Obergrenze):  $y = 0,0248x + 5,9533$ ;  $R^2 = 0,081$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2023-2028) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2023 z. B. ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 3.782-4.230 Neuerkrankungen für Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Frauen: 1.817-2.130; Männer: 1.965-2.100; siehe Tabelle 3-21).

In der Summe ergibt sich für das BC im Jahr 2023 eine geschätzte Inzidenz von **6.118-7.570 Neuerkrankungen (Frauen: 2.914-3.724; Männer: 3.204-3.846)**.

Tabelle 3-21: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) für Deutschland für das Jahr 2023 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene $\geq 20$ Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 <sup>a</sup> )	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2023	weiblich	35.159	1.817	2.130	5,2	6,1
	männlich	33.336	1.965	2.100	5,9	6,3
2024	weiblich	35.196	1.781	2.086	5,1	5,9
	männlich	33.353	1.973	2.110	5,9	6,3
2025	weiblich	35.223	1.744	2.042	5,0	5,8
	männlich	33.365	1.981	2.119	5,9	6,4
2026	weiblich	35.241	1.706	1.998	4,8	5,7
	männlich	33.374	1.988	2.128	6,0	6,4

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (Erwachsene $\geq 20$ Jahre) in 1.000 (G1-L2-W2 <sup>a</sup> )	Inzidenz (Fallzahl) Untergrenze	Inzidenz (Fallzahl) Obergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Untergrenze	Inzidenz (rohe Rate je 100.000 Personen) Obergrenze
2027	weiblich	35.261	1.669	1.953	4,7	5,5
	männlich	33.386	1.996	2.137	6,0	6,4
2028	weiblich	35.279	1.632	1.908	4,6	5,4
	männlich	33.395	2.003	2.145	6,0	6,4

a: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 293.000  
 ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme  
 Quellen: (44, 47)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	1.696-2.496	1.479-2.177
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle

*Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus der Sekundärliteratur herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 8.

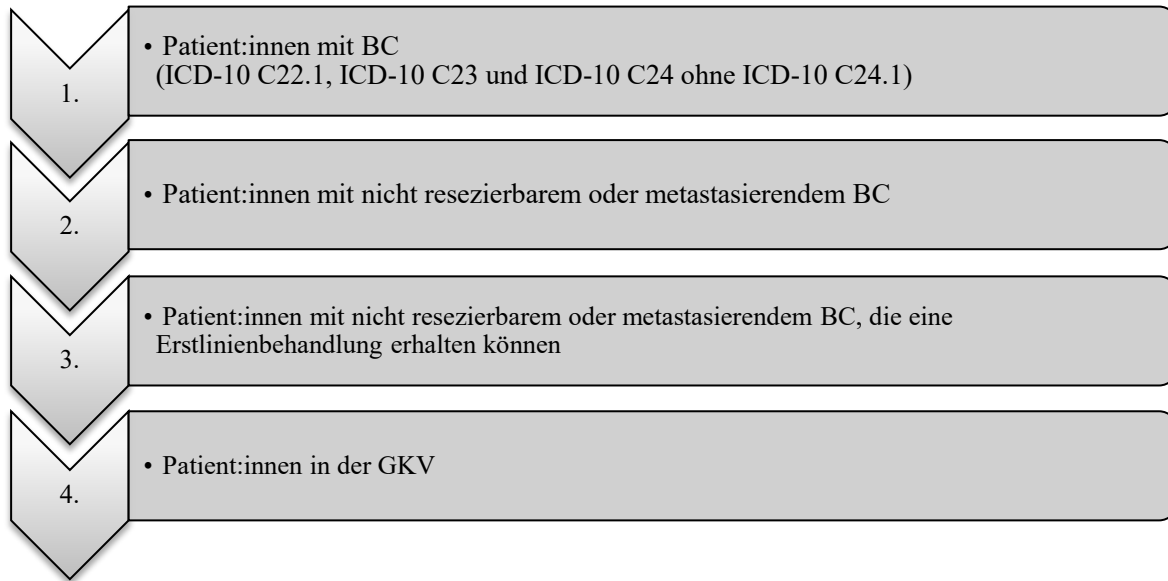


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

BC: biliäres Karzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

### Schritt 1: Patient:innen mit BC

Da das BC generell sehr schlechte 5-Jahres-Überlebensraten zeigt (siehe Abschnitt 3.2.1), wird als Ausgangsbasis für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2023 die Summe der in Abschnitt 3.2.3 geschätzten Inzidenzspannen für die beiden enthaltenen Entitäten Bösartige Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1) und Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1) herangezogen. Dadurch ergibt sich für das Jahr 2023 eine Anzahl von 6.118-7.570 Patient:innen mit einem BC in Deutschland (siehe Tabelle 3-24).

Ausgehend von der für das Jahr 2023 berechneten Inzidenzspanne für Patient:innen mit BC werden Patient:innen abgezogen, deren Tumoren nicht in das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin fallen, obwohl sie aufgrund der Meldemodalitäten und deren Diagnose zum Teil in den einzelnen Bundesländern den biliären Karzinomen zugeordnet werden. Hierzu gehören Sarkome, neuroendokrine Tumoren (NET) und neuroendokrine Karzinome (Neuroendocrine Carcinoma, NEC).

Spezifische Daten zur Verteilung dieser Tumoren liefern zum Teil die Krebsregister der Bundesländer; somit können in der Theorie repräsentative Daten für den deutschen Versorgungskontext vorliegen. Allerdings werden keine der identifizierten Angaben exakt für die in der vorliegenden Definition eines BC enthaltenen Tumorentitäten gemacht – und die verfügbaren Daten beschränken sich zudem auf Angaben zum Anteil von neuroendokrinen Neubildungen (NEN) an Bösartigen Neubildungen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege (ohne Ausschluss der Ampulla hepatopancreatica) aus den Berichten der Krebsregister lediglich zweier Bundesländer. Darüber hinaus werden in einem der genannten Berichte auch Angaben zu Sarkomen in der Leber gemacht; allerdings als separate Entität neben iCCA. Daten zu NET/NEC bzw. NEN in der Leber oder beim iCCA werden ebenso wenig berichtet wie solche zu Sarkomen in der Gallenblase und den extrahepatischen Gallenwegen. Auch in der Literatur sind nur wenige Angaben zu finden – demzufolge treten Sarkome innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets offenbar überhaupt nicht auf, NET/NEC sehr selten. Eine Übersicht über die identifizierten Angaben gibt Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Relativer Anteil von NEN/NET/NEC bzw. Sarkomen am BC

Tumorhistologie	Entität, für die die Angaben gelten	Anteil in %			Quelle
		Frauen	Männer	Gesamt	
NEN	ICD-10 C23-C24	2,4	1,1	2,0	(2)
	Gallenblase	n. a.	n. a.	2,1	(48)
NET	ICD-10 C23-C24	1,0	1,4	1,2	(49)
	„biliary system“*	n. a.	n. a.	0,2-2,0	(50)
NEC	„bile duct“*	n. a.	n. a.	0,19	(50)
	ICD-10 C22.1, C24.0, C24.8, C24.9	n. a.	n. a.	0,1	(51)
<b>Sarkome</b>	keine Angaben verfügbar				
*: keine genaueren Angaben BC: biliäres Karzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; n. a.: nicht angegeben; NEC: neuroendokrine Karzinome; NEN: neuroendokrine Neubildungen; NET: neuroendokrine Tumoren					

Die in der Literatur identifizierten Anteile sind sämtlich mit Unsicherheit behaftet, da keine der Angaben sich genau auf das BC nach der vorliegenden Definition bezieht. Es ist auch unklar, in welchem Maße bei der Verwendung der Begriffe „NET“, „NEC“ oder „NEN“ auf dieselbe Nomenklatur zurückgegriffen wird. Da sich die Angaben insgesamt zahlenmäßig in einem sehr ähnlichen Rahmen bewegen, wird von einer Übertragbarkeit ausgegangen und angenommen, dass der Anteil aufgrund einer Tumorhistologie auszuschließender Patient:innen beim BC zwischen 0,2 % und 2,1 % liegt (NEC werden als speziellere Formen von NEN/NET gesehen und nicht dazu herangezogen, die Untergrenze noch weiter herabzusetzen).



Nach Abzug dieser Patient:innen von den für die Inzidenzspanne in 2023 ermittelten Zahlen verbleiben somit zwischen 5.990 und 7.555 Patient:innen, die aufgrund ihrer Tumorhistologie für eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin prinzipiell infrage kommen (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Anzahl der neuerkrankten Patient:innen mit einem BC in Deutschland

	Inzidenz 2023 <sup>a</sup>		
	Frauen	Männer	Gesamt
Fallzahlen Bösartige Neubildungen der iCCA (ICD-10 C22.1)	1.097-1.594	1.239-1.746	2.336-3.340
Fallzahlen Bösartige Neubildungen der Gallenblase und sonstiger nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (ICD-10 C23-C24) ohne Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (ICD-10 C24.1)	1.817-2.130	1.965-2.100	3.782-4.230
<b>Fallzahlen BC gesamt</b>	<b>2.914-3.724</b>	<b>3.204-3.846</b>	<b>6.118-7.570</b>
<b>Abzüglich Sarkome, NEN/NET und NEC (0,2 %-2,1 %)</b>	-	-	<b>5.990-7.555</b>
a: Die Angaben basieren auf einer eigenen Berechnung (siehe Abschnitt 3.2.3) BC: biliäres Karzinom; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; NEC: neuroendokrine Karzinome; NEN: neuroendokrine Neubildungen; NET: neuroendokrine Tumoren Quelle: (44)			

## Schritt 2: Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC

In Schritt 2 wird unter den verbleibenden Patient:innen aus Schritt 1 die Anzahl an Patient:innen ermittelt, die ein nicht resezierbares oder metastasierendes BC aufweisen. Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin umfasst die palliative Behandlung von Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden BC. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, ist der therapeutische Übergang in die Palliativphase bei dieser aggressiven Krebserkrankung erst dann vollzogen, wenn eine operative Behandlung nicht mehr möglich ist und der Tumor auch nicht mehr durch den Einsatz einer Chemotherapie sekundär in einen operablen Zustand überführt werden kann (Konversionstherapie) (1, 6).

Angaben zum Anteil von Patient:innen in einem fortgeschrittenen Stadium finden sich für das BC nach der vorliegenden Definition weder in den Publikationen des RKI/ZfKD noch in den Berichten der Krebsregister der Bundesländer. Tabelle 3-25 fasst die Angaben zusammen, die sich in der Literatur finden lassen.

Tabelle 3-25: Literaturangaben für Anteile Patient:innen in fortgeschrittenem Stadium bei BC

Bezeichnung Stadium	Entität, für die die Angaben gelten	Anteil (%)	Quelle
„non-resectable disease“	BC (inkl. Ampulla hepatopancreatica)	> 65	(12)
„advanced stage“	CCA (exkl. Gallenblase)	66,7 („two-third“)	(11)
„advanced disease, defined as inoperable or metastatic“	BC (unklar, ob Ampulla hepatopancreatica eingeschlossen)	60-70	(13)
„diagnosed at a late stage and treated with palliative therapy“	CCA (exkl. Gallenblase)	60-70	(14)
BC: biliäres Karzinom; CCA: Cholangiokarzinom			

Wie auch in den anderen Schritten zuvor ist bei allen diesen Angaben eine Unsicherheit dadurch gegeben, dass keine davon exakt für das BC in der vorliegenden Definition gemacht wird. Die genannten Zahlen stimmen aber unabhängig vom Autor sehr gut überein, deshalb wird von einer Übertragbarkeit ausgegangen. Die angegebene Spanne von 60-70 % ergibt, angewandt auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne an Patient:innen, eine Spanne von 3.594-5.289 Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC.

### Schritt 3: Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Erstlinienbehandlung erhalten können

Das BC ist eine äußerst aggressive und gleichzeitig lange Zeit symptomlos verlaufende Krebserkrankung (vgl. Abschnitt 3.2.1). Ein beträchtlicher Anteil an Erkrankten befindet sich daher bereits bei der Erstdiagnose in einem Zustand, in dem eine kurative Behandlung (= R0-Resektion siehe Abschnitt 3.2.2) für sie nicht mehr infrage kommt und auch eine systemische Behandlung mit Chemotherapie aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes nicht mehr möglich ist (6, 7, 27). Diese Patient:innen kommen auch für eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht infrage. In Schritt 3 sollte die Anzahl an Patient:innen ermittelt werden, die eine Erstlinientherapie erhalten können. Für den deutschen Versorgungskontext liegen allerdings keine Daten zu Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium des BC vor; das Gleiche gilt auch für Angaben aus der Literatur. Auch die Leitlinien betonen, dass nur Patient:innen mit einem guten Allgemeinzustand für eine Erstlinientherapie infrage kommen, machen aber keine Angaben, wie viele Patient:innen aufgrund dieser Empfehlung nicht behandelt werden können.

Um die Anzahl an Patient:innen, welche mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem BC eine Erstlinienbehandlung erhalten können adäquat abzubilden, zieht MSD eine Auswertung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Kassendatenanalyse) heran. Die Grundlage für die Kassendatenanalyse bildet ein Falldatensatz des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), welcher vier Millionen Versicherte aus über 50 verschiedenen GKV im Beobachtungszeitraum 01. Januar 2020 bis

31. Dezember 2021 umfasst. Der Datensatz ist hinsichtlich der demografischen Faktoren Alter und Geschlecht sowie Morbidität, Mortalität und Medikamenteneinnahme mit der deutschen Gesamtbevölkerung vergleichbar.

Zur Ableitung des Anteils der BC-Patient:innen, welche eine Erstlinientherapie erhalten können, wurden metastasierte BC-Patient:innen (ICD-10 C22.1, ICD-10 C23-C24 ohne ICD-10 C24.1) ohne weitere maligne Neoplasien eingeschlossen. Eine Erstlinientherapie ist dabei als erste relevante Mono- oder Kombinationstherapie<sup>2</sup> definiert, die im ersten Quartal nach BC-Diagnose verabreicht wurde. Im Falldatensatz konnten 123 metastasierte BC-Patient:innen ohne weitere maligne Neoplasien identifiziert werden, 58 (47,2 %) der Patient:innen erhielten eine der Definition entsprechende Erstlinientherapie (52).

Zur Ableitung der Patientenzahlen wird daher ein Patientenanteil von 47,2 % Patient:innen angenommen, welche eine Erstlinientherapie erhalten können. Bei Anwendung des Anteils von 47,2 % auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl an Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierenden BC ergibt sich eine Spanne von 1.696-2.496 Patient:innen, welche für eine Erstlinienbehandlung geeignet sind.

#### Schritt 4: Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung

Es wird von einem Anteil von 87,2 % Versicherten in der GKV ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (53) sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2023, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 (54) herangezogen (siehe Tabelle 3-26). Bezogen auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl von Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich so eine Anzahl von 1.479-2.177 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-26: Anteil der Patient:innen in der GKV

	2023
<b>Gesamtbevölkerung in Deutschland<sup>a</sup></b>	84.482.267
<b>GKV-Versicherte<sup>b</sup></b>	73.630.000
<b>Anteil GKV-Versicherte</b>	87,2 %
<b>GKV-Patient:innen in der Zielpopulation</b>	1.479-2.177
a: Stichtag: 30. Juni 2023 b: Stand: August 2023 GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (53, 54)	

<sup>2</sup> Als relevante Mono- oder Kombinationstherapien wurden folgende Behandlungen festgelegt: Gemcitabin; Cisplatin und Gemcitabin ± Chemotherapie; Gemcitabin und Oxaliplatin ± Chemotherapie; Chemotherapien; Mono- oder Kombinationstherapien mit antineoplastischen Wirkstoffen (52).

### Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-27 werden, ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit BC und der unter Schritt 2 bis 4 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-22 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-27: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patient:innen <sup>a</sup>		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
<b>1. Patient:innen mit BC</b>	-	5.990	7.555	(2, 44, 48-50)
<b>2. Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC</b>	60-70	3.594	5.289	(11-14)
<b>3. Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem BC, die eine Erstlinienbehandlung erhalten können</b>	47,2	1.696	2.496	(52)
<b>4. Patient:innen in der GKV</b>	87,2	1.479	2.177	(53, 54)
a: Alle Werte für Patientenzahlen basieren auf einer Rechnung mit ungerundeten Zahlen BC: biliäres Karzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (44)				

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.479-2.177
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für die Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie konnte für Patient:innen im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.

Die begründenden Daten zum Ausmaß des Zusatznutzens sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

Die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation findet sich in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum*

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden, neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (1) und den Onkopedia-Leitlinien der DGHO und der ESMO (6, 7), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des BC wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (3).

### **Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie die Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus Datenbankabfragen beim ZfKD (42, 43, 45, 46). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung (absolute und relative Überlebensrate, mittleres Erkrankungsalter) wurde zusätzlich die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 herangezogen (3). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023-2028 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (47). Spezifische Schätzzahlen für die Anteile der in der vorliegenden Definition des BC enthaltenen Tumorentitäten an den zentral berichteten Zahlen wurden auf Grundlage von Datenbankabfragen bei den Krebsregistern der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein berechnet (44).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI (3) sowie Daten aus der Sekundärliteratur entnommen, darüber hinaus wurden die Ergebnisse einer Kassendatenanalyse herangezogen (52). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (53) herangezogen, sowie die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (54).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL. 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>. [Zugriff am: 27.11.2023]
2. Geiss K, Hakimhashemi A, Hornung C, Lovric A, Meyer M, Petsch S, et al. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. Stand: März. 2018. Verfügbar unter: [https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht\\_2018.pdf](https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf). [Zugriff am: 28.06.2023]
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 28.06.2023]
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362(14):1273-81.
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology. 2021;22(5):690-701.
6. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Rieke J, et al. Onkopedia Leitlinien: Biliäre Karzinome. Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. Stand: Oktober 2021 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 24.07.2023]
7. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2023;34(2):127-40.
8. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(9):557-88.
9. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(44):748-54.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - biliäre Karzinome (C22-C24). Altersstandardisierte Rate der Inzidenz 1999-2019. Stand: 13.09.2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 24.07.2023]

11. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med.* 2016;32(6):395-400.
12. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(12):2328-38.
13. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
14. Wang M, Chen Z, Guo P, Wang Y, Chen G. Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential. *J Cell Mol Med.* 2021;25(2):618-28.
15. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver.* 2017;11(1):13-26.
16. Athauda A, Fong C, Lau DK, Javle M, Abou-Alfa GK, Morizane C, et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:101998.
17. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, Mulcahy MF. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e194-203.
18. Lin J, Cao Y, Yang X, Li G, Shi Y, Wang D, et al. Mutational spectrum and precision oncology for biliary tract carcinoma. *Theranostics.* 2021;11(10):4585-98.
19. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1:19-31.
20. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(1):173-84.
21. Wittekind C. TNM-Klassifikation Gallenblase und Ductus cysticus. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
22. Wittekind C. TNM-Klassifikation Distale extrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
23. Wittekind C. TNM-Klassifikation Intrahepatische Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
24. Wittekind C. TNM-Klassifikation Perihiläre Gallengänge. In: Wittekind C (Hrsg.). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8 Auflage Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019.* Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020.
25. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
26. Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, Petrelli F. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res.* 2019;11:379-88.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registernummer 032/053OL. 2021.



- Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>. [Zugriff am: 27.11.2023]
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 3.0, AWMF-Registernummer: 032/053OL. 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>. [Zugriff am: 27.11.2023]
  29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-219. Stand 25. Oktober. 2023.
  30. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428-44.
  31. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. ESOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):988-1000.
  32. Marcano-Bonilla L, Mohamed EA, Mounajjed T, Roberts LR. Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations. *Chinese Clinical Oncology*. 2016;5(5):61.
  33. Teva B.V. Fachinformation Capecitabin Teva Filmtabletten. Stand: Februar 2021.
  34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL., 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>. [Zugriff am: 27.11.2023]
  35. Weigt J, Malferteiner P. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(4):395-7.
  36. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):391-8.
  37. Oh D-Y, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8):EVIDoa2200015.
  38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2023]
  39. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2022.
  40. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021.
  41. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-65.
  42. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege

- (C24). Altersgruppen: 0 - 75+. Fallzahlen der 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland 2004-2019. Stand: 13.09.2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 26.06.2023]
43. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 0 - 75+. Rohe Rate der 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland 2004-2019. Stand: 13.09.2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 26.06.2023]
44. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 20 - 85+. Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 1999-2019. Stand: 13.09.2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 20.07.2023]
46. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24), extrahepatische Gallenwege (C24). Altersgruppen: 20 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 1999-2019. Stand: 13.09.2022. 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 26.06.2023]
47. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbankabfrage - Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 6: G1L2W2 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 07.11.2023]
48. Niu C, Wang S, Guan Q, Ren X, Ji B, Liu Y. Neuroendocrine tumors of the gallbladder. *Oncol Lett.* 2020;19(5):3381-8.
49. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Krebs in Nordrhein-Westfalen. Datenbericht 2019. 2022. Verfügbar unter: [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW\\_Datenbericht\\_2019.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW_Datenbericht_2019.pdf). [Zugriff am: 12.07.2023]
50. Liu Z, Zhang DY, Lu Z, Zhang P, Sun WL, Ma X, et al. Neuroendocrine tumor of the common bile duct: a case report and review of the literature. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2295-301.
51. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver International.* 2019;39(2):316-23.
52. Borchert K, Viering, T, Jacob, C. Study Report - Patients with biliary tract cancer (BTC) and BTC-specific treatment in Germany - Feasibility analysis of German claims data to support module 3 of the AMNOG dossier (§ 35a SGB V) for pembrolizumab. 2023.
53. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf). [Zugriff am: 06.11.2023]

54. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 06.11.2023]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-29: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1)	<u>Pembrolizumab</u> 17,4 Zyklen à 3 Wochen	<u>Pembrolizumab</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Pembrolizumab</u> 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1)	<u>Pembrolizumab</u> 8,7 Zyklen à 6 Wochen	<u>Pembrolizumab</u> 1 Tag je Zyklus
		<u>Gemcitabin</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten (2)	<u>Gemcitabin</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Gemcitabin</u> 2 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2)	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Cisplatin</u> 2 Tage je Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Gemcitabin</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten (2)	<u>Gemcitabin</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Gemcitabin</u> 2 Tage je Zyklus
		<u>Cisplatin</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2)	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen à 3 Wochen	<u>Cisplatin</u> 2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) entnommen.

### **Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse (i. v.) Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1). Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Für Gemcitabin und Cisplatin besteht weder für die einzelnen Wirkstoffe noch als Kombinationstherapie eine Zulassung zur Behandlung des biliären Karzinoms. Nach Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL ist die Kombinationstherapie jedoch bei fortgeschrittenen Karzinomen der Gallenblase und -wege erstattungsfähig (2).

Gemcitabin wird gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL mit einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) i. v. in 250-500 ml Natriumchlorid-Lösung über 30 Minuten verabreicht. Die Gabe erfolgt an Tag 1 und Tag 8 des 21-tägigen Zyklus für maximal 8 Zyklen (2).

Cisplatin wird gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL mit einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. in 1.000 ml Natriumchlorid-Lösung über 60 Minuten verabreicht, es folgt

eine 90-minütige Gabe von 500 ml Natriumchlorid-Lösung. Die Gabe erfolgt an Tag 1 und Tag 8 des 21-tägigen Zyklus für maximal 8 Zyklen (2).

### Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### *Gemcitabin und Cisplatin*

Gemcitabin wird gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL mit einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. in 250-500 ml Natriumchlorid-Lösung über 30 Minuten verabreicht. Die Gabe erfolgt an Tag 1 und Tag 8 des 21-tägigen Zyklus für maximal 8 Zyklen (2).

Cisplatin wird gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL mit einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. in 1.000 ml Natriumchlorid-Lösung über 60 Minuten verabreicht, es folgt eine 90-minütige Gabe von 500 ml Natriumchlorid-Lösung. Die Gabe erfolgt an Tag 1 und Tag 8 des 21-tägigen Zyklus für maximal 8 Zyklen (2).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-29). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-30: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab</u> 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten.	<u>Pembrolizumab</u> 17,4
		<u>Pembrolizumab</u> 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten.	<u>Pembrolizumab</u> 8,7
		<u>Gemcitabin</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über	<u>Gemcitabin</u> 16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>a</sup>
		30 Minuten Maximale Gabe: 8 Zyklen	
		<u>Cisplatin</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten Maximale Gabe: 8 Zyklen	<u>Cisplatin</u> 16
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Gemcitabin</u> 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten Maximale Gabe: 8 Zyklen	<u>Gemcitabin</u> 16
		<u>Cisplatin</u> 25 mg/m <sup>2</sup> KOF alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten Maximale Gabe: 8 Zyklen	<u>Cisplatin</u> 16
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Sofern nicht anders in der Spalte „Behandlungsmodus“ angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie</p> <p>KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-31: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab</u> 17,4	<u>Pembrolizumab</u> 200 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg	Pembrolizumab 17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg</b>
		<u>Pembrolizumab</u> 8,7	<u>Pembrolizumab</u> 400 mg 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Pembrolizumab 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg</b>
		<u>Gemcitabin</u> 16	<u>Gemcitabin</u> 1.910 mg ( $\cong$ 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF) 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg	<u>Gemcitabin</u> 8 Zyklen x 2 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 2.000 mg Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 2.000 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 32.000 mg</b>
		<u>Cisplatin</u> 16	<u>Cisplatin</u> 47,75 mg ( $\cong$ 25 mg/m <sup>2</sup> KOF) 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen x 2 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 50 mg  <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	<u>Gemcitabin</u> 16	<u>Gemcitabin</u> 1.910 mg ( $\cong$ 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF) 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg	<u>Gemcitabin</u> 8 Zyklen x 2 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 2.000 mg Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 2.000 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 32.000 mg</b>
		<u>Cisplatin</u> 16	<u>Cisplatin</u> 47,75 mg ( $\cong$ 25 mg/m <sup>2</sup> KOF) 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin</u> 8 Zyklen x 2 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 50 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch: 800 mg</b>
KOF: Körperoberfläche; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (3) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (4). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei wurden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (5). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

Die Kalkulation der KOF  $O$  erfolgte in Bezug auf das Gewicht  $G$  und die Körpergröße  $H$  anhand der folgenden Formel (4):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,7700673 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,0494242 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,7700673 \text{ m}^2 + 2,0494242 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,9097458 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-32 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-32: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.974,82 €	2.687,22 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 285,60 <sup>c</sup> )
Gemcitabin	GEMCITABIN Accord 2.000 mg/20 ml Kon.z.H.e.Inf.L 1 Stück, Taxe-VK = 194,23 €	183,55 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 8,68 <sup>c</sup> )
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.- Konzentrat, 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 €	41,12 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 1,73 € <sup>c</sup> ; 2,88 € <sup>d</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Gemcitabin	GEMCITABIN Accord 2.000 mg/20 ml Kon.z.H.e.Inf.L 1 Stück, Taxe-VK = 194,23 €	183,55 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 8,68 <sup>c</sup> )
Cisplatin	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.- Konzentrat, 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,73 €	41,12 € <sup>a</sup> (2,00 € <sup>b</sup> ; 1,73 € <sup>c</sup> ; 2,88 € <sup>d</sup> )
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (zum hier dargestellten Lauer-Taxe-Stand vom 01. November 2023 beträgt dieser 12 %. Ab dem 01. Januar 2024 wird der Rabatt auf 7 % reduziert) d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.: Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. November 2023		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-32 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Für Gemcitabin und Cisplatin wurden nur Packungen derjenigen Hersteller berücksichtigt, welche nach Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL verordnungsfähig sind. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 01. November 2023. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 2,00 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 12 %<sup>3</sup> auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-31) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-32) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-33).

Tabelle 3-33: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive <sup>a</sup>	Gesamtkosten der Therapie pro Patient:in pro Jahr aus GKV-Perspektive <sup>b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Pembrolizumab	93.515,26 € <sup>c</sup>	<b>97.109,98 €</b>
	Gemcitabin	2.936,80 €	
	Cisplatin	657,92 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Gemcitabin und Cisplatin	Gemcitabin	2.936,80 €	<b>3.594,72 €</b>
	Cisplatin	657,92 €	
Hinweis: Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet			
a: Angabe für die einzelnen Wirkstoffe			
b: Angabe für die Kombinationstherapie			
c: Arzneimittelkosten für Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus und Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

<sup>3</sup>Zum hier dargestellten Lauer-Taxe-Stand vom 01. November 2023 beträgt der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 12 %. Ab dem 01. Januar 2024 wird dieser Rabatt auf 7 % reduziert.

Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 <sup>a</sup> oder 8,7 <sup>b</sup>
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	16

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Cisplatin		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	16
		parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	16
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM Ziffer 02101)	2	16
		parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16
		nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Gemcitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	16
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	16
		parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	16
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM Ziffer 02101)	2	16
		parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16
		nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	2	16
a: Bei einer Gabe in einem 21-Tage-Zyklus b: Bei einer Gabe in einem 42-Tage-Zyklus EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*



Die in Tabelle 3-34 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede:n Patient:in infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zbAM und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Die Behandlung erfolgt als i. v. Infusion. Pembrolizumab wird über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht (1).

Gemcitabin und Cisplatin werden entsprechend der Fachinformationen bzw. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL als Infusion verabreicht, so dass jeweils die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig ist. Gemcitabin soll dabei in 250-500 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung über 30 Minuten verabreicht werden. Cisplatin ist in 1.000 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung über 60 Minuten zu verabreichen, gefolgt von einer 90-minütigen i. v. Infusion von 500 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (2, 6, 7).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-34 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b><i>Pembrolizumab</i></b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
<b><i>Gemcitabin</i></b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	39,06 € (Min)
	42,96 € (Max)
<b><i>Cisplatin</i></b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	66,82 €
nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	42,96 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b><i>Gemcitabin</i></b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,70 €
parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	39,06 € (Min)
	42,96 € (Max)
<b><i>Cisplatin</i></b>	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,96 €
parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	66,82 €
nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	42,96 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (8).

### ***Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung***

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (9). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig (10).

### ***Infusionszeiten***

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,70 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,96 € abrechnungsfähig (8).

**Zusatzmedikation**

Für die Darstellung der Kosten für Zusatzmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in der Anlage VI Abschnitt K der AM-RL gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Gabe der Natriumchlorid-Lösung wird anhand zweier Packungen KOCHSALZLÖSUNG 0,9% Plastikfl.Fresenius berechnet und mit 39,06 € (250 ml), 42,96 € (500 ml) bzw. 66,82 € (1.000 ml) beziffert (siehe Tabelle 3-35), ein Verwurf ist hierbei berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-36 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-34 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-35 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 € <sup>a</sup> 870,00 € <sup>b</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.600,00 €
		parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	39,06 €-42,96 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.600,00 €
		parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	66,82 €
		nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	42,96 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	303,36 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>5.392,20 €-5.396,10 €<sup>a</sup> 4.522,20 €-4.526,10 €<sup>b</sup></b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.600,00 €
		parallele Gabe von 250-500 ml isotonischer Kochsalzlösung	39,06 €-42,96 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.600,00 €
		parallele Gabe von 1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung	66,82 €
		nachfolgende Gabe von 500 ml isotonischer Kochsalzlösung	42,96 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	303,36 €
		<b>Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten</b>	<b>3.652,20 €-3.656,10 €</b>
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-34 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-35 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung und für die Zusatzmedikation wurden für jedes einzelne Arzneimittel eines Therapieregimes angerechnet.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Gabe der einzelnen Arzneimittel eines Therapieregimes am gleichen Tag nur einmal angerechnet, die jeweiligen Infusionsdauern dabei jedoch addiert und die kombinierte Infusionszeit angerechnet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-37 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	21-Tage-Zyklus: 97.109,98 €	452,20 €- 456,10 €	4.940,00 €	102.502,18 €- 102.506,08 €
		42-Tage-Zyklus: 97.109,98 €	452,20 €- 456,10 €	4.070,00 €	101.632,18 €- 101.636,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Gemcitabin und Cisplatin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie	3.594,72 €	452,20 €- 456,10 €	3.200,00 €	7.246,92 €- 7.250,82 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (11)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Europa in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 1.479-2.177 Patient:innen geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt werden können.

Für die Patient:innen, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patient:innen aufgrund von Kontraindikationen,

Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient:innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

### **Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 966 brachen 26,1 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4).

### **Patientenpräferenzen**

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient:innen, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patient:innen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung der Patient:innen generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen (Immune-related Adverse Reactions, irARs) oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder der Patient:innen.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten

kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patient:innen mit Pembrolizumab behandelt werden.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient:in von Pembrolizumab nicht verändern werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel sowie die Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. November 2023) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (8, 9). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.



Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (4).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>. [Zugriff am: 31.10.2023]
3. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: Tag Monat. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 20.11.2023]
4. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. Stand: 19. April 2012.
6. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2022.
7. Teva GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat® zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2018.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2023. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_InnereMedizin\\_20231001\\_V1.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_InnereMedizin_20231001_V1.pdf). [Zugriff am: 31.10.2023]
9. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 31.10.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie).

2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-832\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf). [Zugriff am: 31.10.2023]
11. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet**

##### ***Biliäres Karzinom (biliary tract carcinoma, BTC)***

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

##### ***Diagnostik bei atypischem Ansprechen***

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

##### ***Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an die Behandlungsdauer**

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA<sup>®</sup> bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

**Zulassungsstudie KEYNOTE-966**

Die Behandlung wurde bis zu einem Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung fortgeführt. Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem Maximum von 35 Zyklen oder bis zu einer Dauer von circa 24 Monaten durchgeführt. Die Gabe von Cisplatin konnte bis zu einem Maximum von 8 Zyklen erfolgen und die Behandlung mit Gemcitabin konnte über 8 Zyklen hinaus fortgesetzt werden.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen*****Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen******Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit BTC***

Cholangitis und Gallengangsentzündungen sind nicht ungewöhnlich bei Patienten mit BTC. In KEYNOTE-966 wurde in beiden Behandlungsarmen über das Auftreten von Cholangitis berichtet (11,2 % [n = 59] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm bzw. 10,3 % [n = 55] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm). Patienten mit biliären Stents und Drainagen (n = 74) hatten in KEYNOTE-966 ein erhöhtes Risiko für Cholangitis und Gallengangsentzündungen (39,4 % [n = 13] bei Studienteilnehmern im Pembrolizumab-plus-Chemotherapie-Arm vs. 29,3 % [n = 12] bei Studienteilnehmern im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm). Patienten mit BTC (insbesondere diejenigen mit biliären Stents) sollen vor Beginn der Behandlung und regelmäßig im Anschluss daran engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Cholangitis oder Gallengangsentzündungen überwacht werden.

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

### ***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen***

Die Anwendung von KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht erforderlich.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA<sup>®</sup> wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA<sup>®</sup> bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

#### *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (außer bei BTC); aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und

mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN);  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

### ***Zulassungsstudie KEYNOTE-966***

Die Patienten mussten vertretbare Bilirubinspiegel im Serum haben ( $\leq 1,5$ -fachen ULN oder Bilirubin direkt  $\leq$  ULN bei Studienteilnehmern mit Gesamtbilirubinspiegel  $> 1,5$ -fachen ULN) und jede klinisch relevante biliäre Obstruktion musste vor der Randomisierung behoben werden. Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre eine systemische Therapie erforderte, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

### **Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

#### **Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

#### **Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

## **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID**

### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen (imARs) zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten** sollte Folgendes beinhalten:

- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von imARs, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.



- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

#### *Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-38: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]; Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025
2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur)</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> <li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li> </ul>	4Q 2024
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]; Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS-Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2027

Beschreibung	Fällig am
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]; Um die Wirksamkeit von Keytruda® bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.	1Q 2025
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]; Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht	4Q 2028
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]; Um die Wirksamkeit von Keytruda® zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem-Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-091 vorlegen. Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte Daten zur Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung und insbesondere zur Aufnahme und Wirkung von Anti-PD-1/-PD-L1-Inhibitoren bei Patienten, die zuvor adjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, einreichen – Finaler Studienbericht	3Q 2026
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand-2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend in Tabelle 3-39 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-39: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul> <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patientenkarte</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)</li> </ul>
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten</li> </ul>
Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

### Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-40 beschrieben.

Tabelle 3-40: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
		Hormonsubstitution kontrolliert sind
	<p>Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis</p> <p>Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad <math>\geq 3</math> Hyperglykämie (Glucose <math>&gt; 250</math> mg/dl oder <math>&gt; 13,9</math> mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose</p> <p>Hyperthyreose Grad <math>\geq 3</math></p>	<p>Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*</p> <p>Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.</p>
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
<p>Hepatitis</p> <p>HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.</p>	Grad 2 mit $> 3$ bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 1,5$ bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad $\geq 3$ mit $> 5$ -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 3$ -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten $\geq 50$ %igen und $\geq 1$ Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
<p>Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.</p> <p>* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf <math>\leq 10</math> mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Renal cell carcinoma; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert</p>		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-40 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

### Art der Anwendung

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.



### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis

unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad  $\geq 3$  Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut*

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe

von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis und Hypoparathyreoidismus.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

#### ***Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation***

##### *Abstoßung von soliden Organtransplantaten*

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

##### *Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)*

##### *Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab*

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen,

wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

#### Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

#### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

#### ***Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie***

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der

Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Ermüdung/Fatigue berichtet.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.

- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### ***Dauer der Haltbarkeit***

#### ***Ungeöffnete Durchstechflasche***

2 Jahre.

***Nach Zubereitung der Infusion***

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (2) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (3) (siehe Abschnitt 3.4.7).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: Dezember. 2023.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®. Stand der Information: v41.0 2023.



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-41 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-41 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-41: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Dezember (1) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erforderlich sind.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-41, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-41 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.